ÖSTERREICHISCHE AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN
MATHEMATISCH-NATURWISSENSCHAFTLICHE KLASSE
UND
VEREIN ÖSTERREICHISCHER CHEMIKER

MONATSHEFTE FÜR CHEMIE

UND VERWANDTE TEILE ANDERER WISSENSCHAFTEN

HERAUSGEGEBEN VON
L. EBERT G. F. HÜTTIG F. WESSELY

SCHRIFTLEITUNG
F. GALINOVSKY

85. BAND, 6. (SCHLUSS-)HEFT
MIT 22 TEXTABBILDUNGEN
(AUSGEGEBEN AM 15. DEZEMBER 1954)

UNIVERSITY OF HAWAII
LIBRARY
FEB 9 '55

WIEN
SPRINGER-VERLAG
1954

Mh. Chem.

Monatshefte für Chemie

1. Die Monatshefte für Chemie werden ab Band 85 (1954) gemeinsam von der Math.-Naturw. Klasse der Österr. Akademie der Wissenschaften und dem Verein Österr. Chemiker herausgegeben. Vom gleichen Zeitpunkt an wird die Ausgabe der Abt. IIb der Sitz.-Ber. d. Math.-Naturw. Kl. d. Öst. Akad. d. Wiss. eingestellt, so daß die bisherige Doppelzitierung entfällt.

2. Mitglieder des Vereins Österr. Chemiker haben das Recht zu verbilligtem Bezug der Mh. Chem. Näheres ist beim Sekretariat des VÖCH, Wien I, Eschenbachgasse 9, zu erfragen.

3. Die Zeitschrift erscheint in einzelnen Heften, am 15. II., 15. IV., 15. VI., 15. VIII., 15. X. und 15. XII.; die während eines Jahres erschienenen Hefte bilden einen Band. Der Preis eines Heftes richtet sich nach Umfang und Herstellungskosten.

4. Als Beiträge kommen nur Originalarbeiten bis zu höchstens 20 Druckseiten in Betracht. Jeder Arbeit soll eine kurze Inhaltsangabe (bis zu 15 Zeilen) vorangestellt sein. Das Institut, aus dem die Arbeit stammt, oder die Adresse des Verfassers muß genannt sein. Polemische Arbeiten werden nur aufgenommen, insoweit sie tatsächliche Richtigstellungen enthalten.

5. Der Text soll so kurz als nur möglich gefaßt sein; Abbildungen, Tabellen sind auf das Äußerste zu beschränken, chemische und mathematische Formeln sind möglichst raum- und zeilensparend zu gestalten. Den Titel bitten wir von vorneherein in der in den Mh. üblichen Form zu schreiben. Zitate nach dem Muster: Mh. Chem. 80, 233 (1949). Zweckmäßige Verwendung von Kleindruck, besonders für experimentelle Teile, und gute Textierung von Abbildungen und Tabellen helfen Raum sparen.

6. Alle Manuskripte sind an den Schriftleiter Prof. Dr. *F. Galinovsky*, Wien IX, Währinger Straße 38 (A 11-5-14 und A 11-5-15) zu senden, der den Tag des Posteinganges bestätigt; dagegen sind alle geschäftlichen Mitteilungen an den Springer-Verlag, Wien I, Mölkerbastei 5, Tel. U 26-5-60 Serie, Telegrammadresse: Springerbuch Wien, zu richten.

Die Herausgeber prüfen die Manuskripte und entscheiden über die Aufnahme. Die Drucklegung erfolgt in der Reihenfolge des Einlaufs, insoweit die Korrekturen pünktlich erledigt werden (s. Ziff. 9).

7. Kurze Mitteilungen (bis zu 4 Druckseiten), die als solche zu bezeichnen sind, werden, sofern ihr Inhalt ein besonders rasches Erscheinen rechtfertigt, außerhalb der normalen Reihenfolge in das jeweils nächste Heft aufgenommen. Für Prüfung und Aufnahme gilt sonst Ziff. 6.

8. Grundsätzlich werden nur Arbeiten aufgenommen, die nirgends vorher, weder im Inland noch im Ausland veröffentlicht worden sind; der Autor verpflichtet sich, eine in den Mh. Chem. gedruckte Arbeit auch nachträglich nicht anderswo zu veröffentlichen. Mit der Annahme des Manuskriptes geht das ausschließliche Verlagsrecht für alle Sprachen und Länder an den Verlag über. Es ist ferner nur mit ausdrücklicher Genehmigung des Verlages gestattet, photographische Vervielfältigungen, Mikrofilme u. ä. von Heften der Zeitschrift, einzelnen Beiträgen oder von Teilen daraus, z. B. Abbildungen oder Tabellen, herzustellen.

9. Die Verfasser erhalten die Umzeichnungen der Abbildungen und eine Fahnenkorrektur. Die Umzeichnungen sind beschleunigt zu korrigieren; die Fahnenkorrektur ist mit den eingeklebten Ätzabzügen der Abbildungen und dem Manuskript an den Verlag zurückzusenden. Unpünktlichkeit einzelner Autoren in der Erledigung von Korrekturen darf die regelmäßige Ausgabe der Hefte nicht stören: verspätet einlaufende Korrekturen können daher die Einreihung der Arbeit in das nächste Heft zur Folge haben. Korrekturen, die von nachträglichen Änderungen des Manuskripttextes herrühren und 10% der Satzkosten überschreiten, werden dem Autor in Rechnung gestellt. Revisionen werden grundsätzlich nicht geliefert.

10. Die Verfasser erhalten 75 Sonderdrucke unentgeltlich. Bis zur Gesamtzahl von 125 werden Sonderdrucke nur dann geliefert, wenn sie beim Verlag bei der Rücksendung der Fahnen bestellt wurden; die Kosten hiefür sind dort im eigenen Interesse vorher zu erfragen.

11. Zur raschen Veröffentlichung ihrer Arbeiten können die Autoren durch möglichst knappe Fassung der Texte selbst am wirkungsvollsten beitragen.

Die Herausgeber und die Schriftleitung behalten sich ausschließlich das Recht vor, die von ihnen für nötig erachteten Kürzungen und Änderungen in den Texten vorzunehmen, sowie gegebenenfalls die Zusammenfassung mehrerer kürzerer Mitteilungen verwandten Inhalts zur Ersparung von Raum vorzuschlagen.

Herausgeber, Schriftleitung und Verlag

Inhaltsverzeichnis

85. Band / 6. Heft

Physikalische, anorganische und analytische Chemie.

Seite

Abel, E. Bemerkung zum Mechanismus der Diazotierung. II. (Kurze Mitt.) 1312

Berbalk, H. Zur Kenntnis der Elektrophorese. 1., kurze Mitt. 1314

Hüttig, G. F. Die Beziehungen zwischen Adsorptionswärmen, Oberflächenspannungen und Reaktionswärmen bei dem Reaktionstypus *A* starr + *B* gasförmig ⇌ *AB* starr 1276

Fortsetzung auf der III. Umschlagseite

Zur Chemie des 2,4,6-Triphenyl-pyranols-(2).

Von

E. Ziegler und H. Schredt.

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität Graz.

(Eingelangt am 14. September 1954.)

Bei der Umsetzung von Acetophenon mit Phosphoroxychlorid entstehen Dypnon, Benzoesäure, sym. Triphenyl-benzol und zwei Doppelsalze des 2,4,6-Triphenyl-pyranols-(2). Der Reaktionsmechanismus wird diskutiert.

2,4,6-Triphenyl-pyranol-(2) (VI) bildet sich unter anderem aus Acetophenon und Benzaldehyd in Gegenwart von Katalysatoren, wie $FeCl_3$, $HClO_4$, H_2SO_4 und ähnliches. Wie *W. Dilthey*[1] festgestellt hat, verläuft diese Reaktion besonders glatt im Beisein von $FeCl_3$.

Weniger gut reagieren solche Ketone mit sich selbst, wie *T. L. Davis* und *C. B. Armstrong*[2] am 4-Methoxy-acetophenon beobachten konnten. Sie erhielten in diesem Falle nach der Vorschrift von *A. F. Odell* und *C. W. Hines*[3] (H_2SO_4 und Kalium-pyrosulfat) zu gleichen Mengen sym. Trianisyl-benzol und 2,4,6-Trianisyl-pyranol-(2). *W. C. Dovey* und *R. Robinson*[4] synthetisierten VI aus Acetophenon und BF_3.

Zur Bildung von Triphenyl-pyranol VI und anderen Produkten kommt es aber auch, wie wir beobachten konnten, bei der Umsetzung von Acetophenon mit $POCl_3$. Läßt man diese Reagenzien 3 Stdn. bei 70° aufeinander einwirken, so erhält man vorerst eine grünschwarze, zähflüssige Reaktionsmasse, die nach Zugabe von H_2O zu einem Gemisch von Verbindungen erstarrt. Aus diesem ließen sich Triphenylbenzol, Dypnon, Benzoesäure und zwei Salze des Pyranols VI isolieren. Das eine dieser Salze enthielt Cl und P (orange), das andere nur P (hellgelb).

---

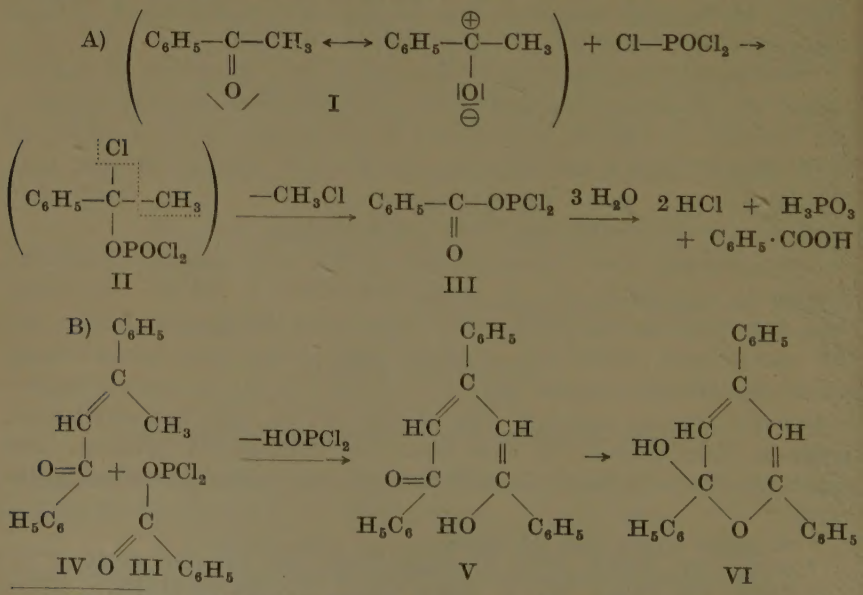
[1] J. prakt. Chem. **202**, 53 (1916).
[2] Chem. Zbl. **1936 I**, 2082; J. Amer. Chem. Soc. **57**, 1583 (1935).
[3] Chem. Zbl. **1913 I**, 771; J. Amer. Chem. Soc. **35**, 81 (1913).
[4] Chem. Zbl. **1936 I**, 1620; J. Chem. Soc. London **1935**, 1389.

Beide Doppelsalze ließen sich mit alkalisch wirkenden Reagenzien in die freie Base VI zerlegen. Ersteres konnte aus VI mit $POCl_3$ und H_2O wieder aufgebaut werden.

Nicht so eindeutig verliefen analoge Versuche mit 3-Chlor-4-methoxy-acetophenon. Letzteres gab mit $POCl_3$ vorwiegend Tris-(3-chlor-4-methoxy-phenyl)-benzol. Die entsprechende Pyryliumverbindung konnte nicht gefaßt werden. Aus 4-Chlor-acetophenon entstand 4,4'-Dichlor-β-methyl-chalkon, aus 3-Nitro-acetophenon 3,3'-Dinitro-β-methyl-chalkon. ω-Chlor-3,4-dioxy-acetophenon reagierte dagegen mit $POCl_3$ überhaupt nicht.

Auf die vielen Theorien[1–5], die sich mit dem Bildungsmechanismus des Triphenyl-pyranols befassen, kann hier nicht näher eingegangen werden. Allgemein wird jedoch angenommen, daß primär Dypnon = = β-Methyl-chalkon entsteht. Ist Benzaldehyd zugegen, so kommt es nach *P. P. Hopf* und *R. J. W. Le Fèvre*[5] vorerst zu einer Kondensation und anschließend zu einer Oxydation mit nachfolgendem Ringschluß. Fehlt der Benzaldehyd, dann kann wohl nur ein Molekül Acetophenon eingebaut werden, was den Verlust eines C-Atoms zur Folge haben muß. *W. C. Dovey* und *R. Robinson*[4] sind der Ansicht, daß dies unter Bildung von CH_4 geschehe.

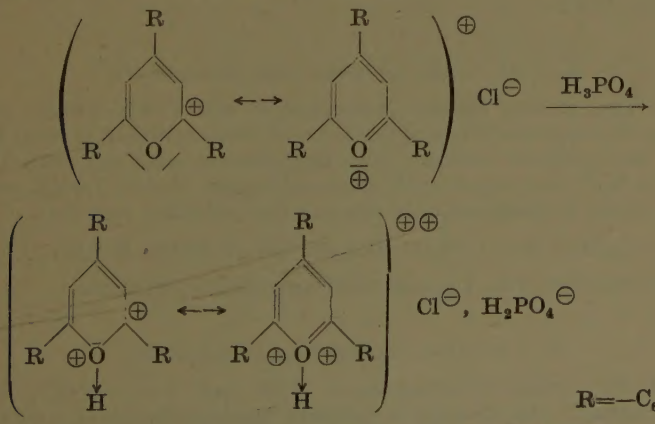
Wir stellen nun ein neues Reaktionsschema zur Diskussion, das sowohl die Bildung der Benzoesäure und des Triphenyl-pyranols als auch den Verlust des überzähligen C-Atoms plausibel erklärt.



[5] Chem. Zbl. **1939 I**, 2602; J. Chem. Soc. London **1938**, 1989.

Zu dieser Formulierung führt zwangsläufig das Studium einer bisher in diesem Zusammenhang nicht beachteten Arbeit von *H. Frey* und *M. Horowitz*[6]. Nach diesen Autoren entsteht aus Acetophenon mit $POCl_3$ bei Temperaturen über 110° die kohlenstoffärmere Benzoesäure und Methylchlorid (siehe Formelreihe A). In unserem Falle ist aber die freie Benzoesäure anscheinend nur ein Nebenprodukt (durch Hydrolyse aus III entstanden) und kein Zwischenprodukt der Pyranolsynthese, denn eine Zugabe von Benzoesäure bzw. ihres Anhydrids oder ihres Säurechlorids zum Reaktionsansatz führt zu keiner Erhöhung der Ausbeute. Wir nehmen daher an, daß als reaktionsfähiges Zwischenprodukt das gemischte Anhydrid III aus Dichlor-phosphorigesäure und Benzoesäure eine wichtige Rolle spielt (siehe Formelreihe B). Dieses Anhydrid III könnte natürlich noch leichter aus Benzaldehyd und $POCl_3$ entstehen (HCl-Abspaltung aus dem Primäraddukt), was auch mit der glatteren Bildung von VI aus I und Benzaldehyd im Einklang steht. Als weitere Stütze für unsere Ansicht kann eine Arbeit von *O. Diels* und *K. Alder*[7] gewertet werden, die die starke Kondensationsfähigkeit des gemischten Anhydrids aus Perchlorsäure und Essigsäure beschreibt. Danach können Pyranole direkt aus z. B. Toluol (primär entsteht 4-Methyl-acetophenon) und dem genannten Anhydrid aufgebaut werden.

Bezüglich der Konstitution der Doppelsalze des Pyranols VI möchten wir, da darüber bisher keine genaueren Vorstellungen gemacht worden sind, folgende Formulierung vorschlagen:



Abschließend sei noch erwähnt, daß bei Anwesenheit einer längeren Acylkette im benzolischen System (z. B. Propioveratron) die Reaktion mit $POCl_3$ in ganz anderem Sinne verläuft. Darüber wird bald berichtet werden.

[6] J. prakt. Chem. **151**, 113 (1891).
[7] Ber. dtsch. chem. Ges. **60**, 716 (1927).

Experimenteller Teil.

(Mikroelementaranalysen: *R. Kretz.*)

1. 2,4,6-Triphenyl-pyranol-(2) (VI).

a) Aus Acetophenon und $POCl_3$. 5 g Acetophenon und 6 g $POCl_3$ werden 3 Stdn. auf 70° erwärmt. Das Reaktionsgemisch färbt sich gelb, dann grün und schließlich grünschwarz. Es wird unter Kühlung zersetzt und wiederholt mit viel H_2O geschüttelt. Die blau fluoreszierenden Waschwässer scheiden nach einigen Tagen zitronengelbe Nadeln ab. Aus Nitrobenzol gereinigt, zeigen sie einen Tauchschmp. von etwa 295 bis 302°. Die Ergebnisse der Elementaranalyse waren wegen der schweren Verbrennbarkeit schlecht, sie weisen jedoch auf die Zusammensetzung $(C_{23}H_{18}O)^{\oplus\oplus} \cdot 2\,H_2PO_4^{\ominus}$ hin.

Die Hauptmenge des mit H_2O gründlich gereinigten Rohproduktes wird nach einigen Tagen gelb und kristallin. Nach Anreiben der Kristallmasse mit Dioxan wird diese filtriert und aus Nitrobenzol kristallisiert. Ausbeute etwa 1,2 g. Die orangefarbenen Nadeln, die chlor- und phosphorhältig sind, schmelzen bei 198°. Diese Verbindung ist in Alkohol, Nitrobenzol und Eisessig löslich, dagegen schwer in Dioxan, Butylacetat und Benzol.

$C_{23}H_{20}O_5PCl$. Ber. C 62,38, H 4,56. Gef. C 62,01, H 4,49.

Beide Doppelsalze lassen sich durch Kochen mit verd. Alkohol, rascher durch Acetatlösung oder wäßr. Pyridin, in das *2,4,6-Triphenyl-pyranol-(2)* verwandeln. Aus Alkohol-Wasser gereinigt, schmilzt die Verbindung bei 119°.

$C_{23}H_{18}O_2$. Ber. C 84,63, H 5,55. Gef. C 84,98, H 5,56.

b) Aus Acetophenon, Benzaldehyd und $POCl_3$. 5 g Acetophenon und 1 g Benzaldehyd geben bei der analogen Behandlung etwa 2,1 g an Pyryliumsalz vom Schmp. 198°.

2. 1,3,5-Triphenyl-benzol und Benzoesäure.

Erhitzt man gleiche Mengen Acetophenon und $POCl_3$ 5 Stdn. auf 80°, so kann die Bildung von Triphenylbenzol und Benzoesäure in je rund 10%iger Ausbeute nachgewiesen werden. Die Benzoesäure wird aus dem Gemisch mit heißem H_2O ausgezogen und dann sublimiert, das in Lauge unlösliche *Triphenyl-benzol* kristallisiert aus Alkohol und schmilzt bei 173°.

$C_{24}H_{18}$. Ber. C 94,09, H 5,95. Gef. C 94,09, H 5,89.

Die Anwesenheit von Dypnon wird am Geruch erkannt.

3. 1,3,5-Tris-(3-chlor-4-methoxy)-benzol.

1 g 3-Chlor-4-methoxy-acetophenon wird mit 4 ccm $POCl_3$ 10 Stdn. auf 40° erwärmt. Das dunkelrot gefärbte Reaktionsprodukt zersetzt man mit Eisstückchen und treibt unverändertes Ausgangsmaterial mit H_2O-Dampf über. Das rotgefärbte Rohprodukt (Spuren eines Pyryliumsalzes!) wird durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Eisessig bzw. Alkohol gereinigt. Farblose Kristalle vom Schmp. 162°, Ausbeute 0,2 g.

$C_{27}H_{21}O_3Cl_3$. Ber. C 64,88, H 4,24. Gef. C 64,96, H 4,42.

Durch kräftige Oxydation mit CrO_3 in Eisessig entsteht *3-Chlor-4-methoxy-benzoesäure.*

4. 4,4'-Dichlor-dypnon.

1 g 4-Chlor-acetophenon und 2 g $POCl_3$ werden 10 Stdn. auf 45° und dann noch 12 Stdn. auf 18° erwärmt. Nach dem Behandeln mit H_2O setzt sich ein gelbbraunes Öl ab, das nach 24 Stdn. völlig kristallin erstarrt. Man kristallisiert aus viel Dioxan, verd. Alkohol oder Aceton-Benzol. Die schwach gelblichen Nadeln schmelzen bei 80°. Ausbeute 0,5 g.

$C_{16}H_{12}OCl_2$. Ber. C 65,97, H 4,12. Gef. C 66,25, H 4,23.

5. 3,3'-Dinitro-dypnon.

1 g 3-Nitro-acetophenon wird mit 2 ccm $POCl_3$ versetzt und 15 Stdn. bei 60° belassen. Nach der üblichen Behandlung mit H_2O reibt man das Rohprodukt mit Alkohol an, wobei das Dypnon in Lösung geht.
Aus verd. Alkohol Nadeln vom Schmp. 116°.

$C_{16}H_{12}O_5N_2$. Ber. C 61,54, H 3,87. Gef. C 61,78, H 3,79.

Studien auf dem Gebiet der Harnstoff-Formaldehyd-Kondensation.

IX. Mitteilung: Zum Nachweis von Dimethylenätherbrücken in Carbamid-Formaldehyd-Kondensaten.

Von

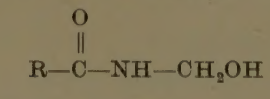
G. Zigeuner, K. Voglar und R. Pitter.

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität Graz.

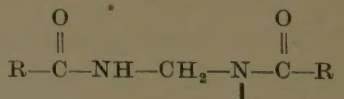
(Eingelangt am 25. September 1954.)

Bei Kondensation von substituierten Harnstoffen mit Formaldehyd in wäßrigem Alkali entstehen Biscarbamidomethyläther. Die Struktur derselben ergibt sich aus ihrem Verhalten gegenüber Alkoholen und wenig Salzsäure, wobei die Biscarbamidomethyläther in zwei Moleküle Methylolharnstoffalkyläther gespalten werden.

Wie schon *A. Einhorn*[1] gezeigt hat, treten bei Veränderung des N-Methylolbenzamides I und anderer N-Methylolsäureamide Verbindungen auf, welche aus 2 Molen Säureamid und 2 Molen Formaldehyd aufgebaut sind und nach *Einhorn*[1] Methylolmethylen-struktur (z. B. Methylol-methylen-dibenzamid II) aufweisen sollen. *G. Zigeuner* und Mitarbeiter[2] untersuchten diese Erscheinung am Beispiel der Veränderungsprodukte des N-Methylolbenzamides I[3] und N-Methylolisovaleramides III



I R = C_6H_5
III R = C_4H_9



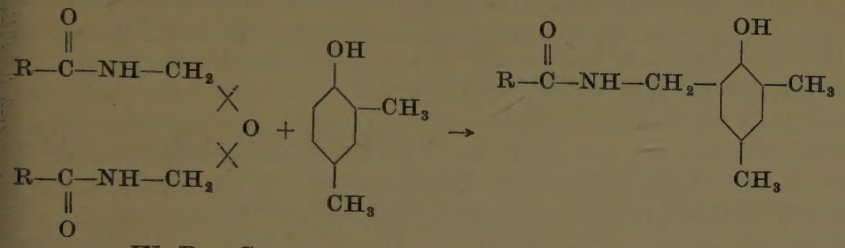
II R = C_6H_5

[1] *A. Einhorn*, Ann. Chem. **343**, 207 (1905).

[2] *G. Zigeuner, W. Knierzinger* und *K. Voglar*, Mh. Chem. **82**, 847 (1951).

[3] Die Untersuchungsergebnisse über das reaktive Verhalten des N-Methylolbenzamides und seiner Veränderungsprodukte wurden bisher nicht veröffentlicht und werden im exper. Teil dieser Arbeit nachgetragen.

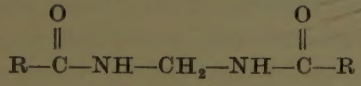
und stellten fest, daß es sich hier um Bisacyl-amido-methyläther IV und V handelt. Die Verbindungen IV und V werden nämlich durch



IV $R = C_6H_5$
V $R = C_4H_9$

VI $R = C_6H_5$
VII $R = C_4H_9$

2,4-Dimethylphenol im sauren Medium in 2 Moleküle N-Oxybenzyl-acylamid VI und VII gespalten, während die CH_2—N-Bindungen der Methylen-bisacyl-amide VIII und IX bei gleicher Behandlung unter denselben Bedingungen nicht verändert werden und daher auch die CH_2—N-Bindungen von Methylolmethylen-verbindungen II gegenüber 2,4-Dimethylphenol stabil bleiben müßten.



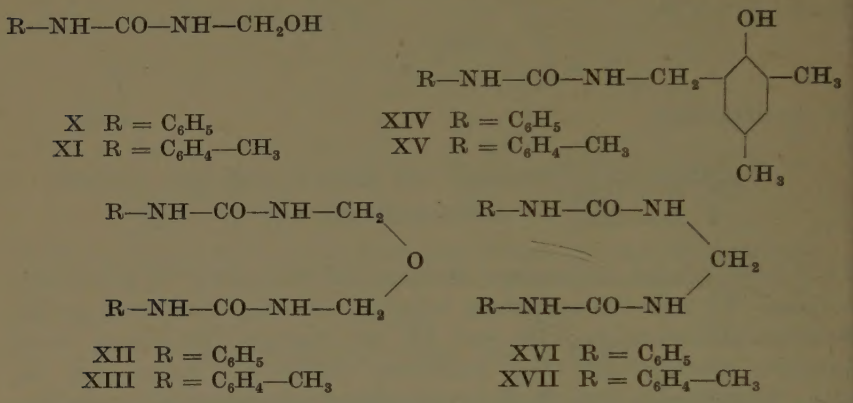
VIII $R = C_6H_5$
IX $R = C_4H_9$

Auch bei Umsetzung von substituierten Harnstoffen mit Formaldehyd im alkalischen Medium bilden sich nach *Einhorn*[4] Methylolmethylen-verbindungen (z. B. Methylol-methylen-bisäthyl-harnstoff, Methylol-methylen-diurethan), welche nach Ansicht von *G. Zigeuner* und Mitarbeiter[2] als Verbindungen mit Dimethylenäther-struktur anzusehen sind.

Die Synthese der Methylol- bzw. Dimethylenäther-verbindungen des Äthylharnstoffes bzw. des Urethans erwies sich jedoch als zeitraubend und verlustreich; daher wurden zunächst die leichter darstellbaren Formaldehyd-umsetzungsprodukte des N-Phenyl- und N-p-Tolylharnstoffes einer näheren Untersuchung zur weiteren Klärung der Frage zwischen Methylol-methylen- und Dimethylenäther-struktur unterworfen. Verschiedene Teilergebnisse dieser Versuchsreihe wurden schon in früheren Mitteilungen niedergelegt[2]. So konnte gezeigt werden, daß sich beim Erhitzen von äquimolaren Mengen Phenylharnstoff und Formaldehyd in wäßrigem K_2CO_3 auf dem Wasserbad ein aus 2 Molen Phenylharnstoff und 2 Molen Formaldehyd aufgebautes Kondensat XII bildet, welches

[4] *A. Einhorn*, Ann. Chem. **361**, 113 (1908).

im sauren Medium durch 2,4-Dimethylphenol in 2 Moleküle N-2-Oxy-3,5-dimethyl-benzyl-N′-phenyl-carbamid XIV umgewandelt wird. Auch hier wurde auf Grund des Ergebnisses der Xylenolspaltung für das erwähnte Kondensat die Dimethylenäther-struktur XII angenommen.



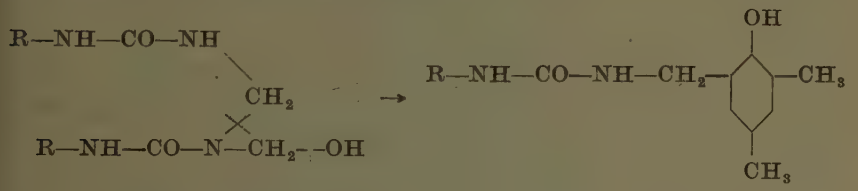
Die Umsetzung des p-Tolylharnstoffes mit Formaldehyd und Natriumhydroxyd in methylalkoholischer Lösung führt, ebenso wie die analoge Umsetzung des Phenylharnstoffes, ausschließlich zu einer N-Methylolverbindung XI[5], hingegen bildet sich bei Kondensation von p-Tolylharnstoff mit Formaldehyd im wäßrigen K_2CO_3 ausschließlich der Bis-p-tolyl-carbamido-methyläther XIII. Sowohl die Methylolverbindung XI als auch die Dimethylenätherverbindung XIII werden durch 2,4-Dimethylphenol im sauren Medium glatt in das N-2-Oxy-3,5-dimethyl-benzyl-N′-p-tolyl-carbamid XV übergeführt. Auch das letztere Ergebnis läßt den Schluß auf die Dimethylenäther-struktur XIII des bei der Kondensation von p-Tolylharnstoff und Formaldehyd im wäßrigen Alkali entstehenden Kondensates zu.

Während jedoch zwischen den CH_2—O-Bindungen der Dimethylenäther IV und V und den CH_2—N-Bindungen der Methylen-bisacylamide VIII und IX bezüglich ihres reaktiven Verhaltens gegenüber 2,4-Dimethylphenol im sauren Medium ein deutlicher Unterschied besteht, da die CH_2—O-Bindungen durch das 2,4-Dimethylphenol unter Oxybenzylacylamid-bildung (VI und VII) angegriffen werden und die CH_2—N-Bindungen unter gleichen Bedingungen stabil sind, besteht im reaktiven Verhalten der CH_2—O-Bindungen der Methylolkörper X und XI und der Dimethylenäther-verbindungen XII und XIII einerseits, der CH_2—N-Bindungen der Methylenbiscarbamide XVI und XVII anderseits bezüglich der Einwirkung von 2,4-Dimethylphenol im sauren

[5] Im Laufe dieser Untersuchungen wurde die früher [2] zur Darstellung des N-Methylolharnstoffes X angegebene Methode vereinfacht.

Medium keine Divergenz. Die CH_2—N-Bindungen der Methylenbiscarbamide XVI und XVII werden nämlich durch 2,4-Dimethylphenol im sauren Medium ebenfalls leicht unter Bildung der Oxybenzylcarbamide XIV und XV gekrackt.

Aus diesem Grunde kommt den Ergebnissen der Xylenolspaltung von Harnstoff-Formaldehyd-Kondensation nicht diejenige Bedeutung zur Unterscheidung von Dimethylenäther-struktur (XII und XIII) und Methylolmethylen-struktur (XVIII und XIX) zu, wie den Resultaten der Umsetzung der Formaldehyd-Acylamid-Kondensate IV und V mit 2,4-Dimethylphenol. Im Gegensatz zu den CH_2—N-Bindungen einer Methylolmethylen-verbindung II, welche der Einwirkung von 2,4-Dimethylphenol gegenüber stabil bleiben müßten, würden die CH_2—N-Bindungen in den Methylolmethylen-körpern XVIII und XIX durch das Xylenol spaltbar sein, so daß eine Krackung derselben im Sinne des angeführten Formelschemas zu 2 Molen Oxybenzylcarbamid XIV und XV im Bereiche der Möglichkeit liegen könnte.



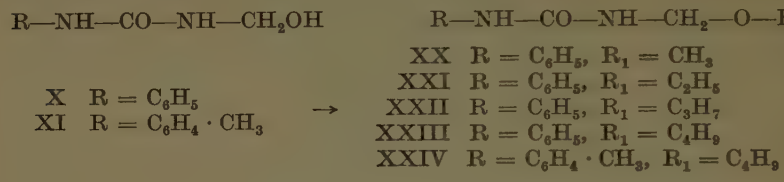
XVIII $R = C_6H_5$ XIV $R = C_6H_5$
XIX $R = C_6H_4 \cdot CH_3$ XV $R = C_6H_4 \cdot CH_3$

Da jedoch, wie schon früher betont[6], die Unterscheidung zwischen Methylolmethylen- und Dimethylenäther-struktur ein Grundproblem der Harnstoff-Formaldehyd-Kondensation darstellt, war es notwendig, das reaktive Verhalten von CH_2—O- und N—CH_2—N-Bindungen in Carbamid-Formaldehyd-Kondensaten näher zu studieren, um durch das Aufzeigen von Divergenzen in der Reaktivität der genannten Bindungen eine Entscheidung zugunsten einer der zitierten Ansichten zu erbringen.

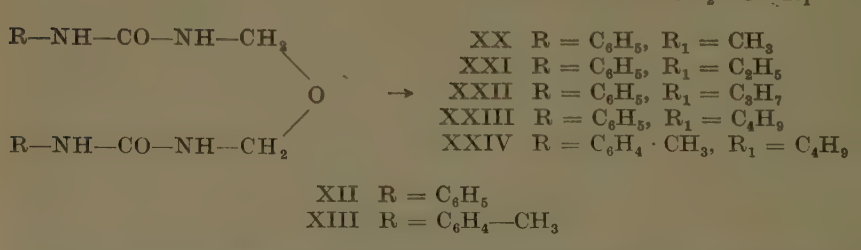
Schon *Kadowaki*[7], dessen Arbeiten einen grundlegenden Beitrag zur Lösung der Probleme der Carbamid-Formaldehyd-Kondensation bilden, konnte zeigen, daß der Monomethylolharnstoff, der Dimethylolharnstoff sowie der Dimethylol-methylen-diharnstoff durch die Einwirkung von Alkoholen und wenig Salzsäure leicht zu den entsprechenden Alkyläthern umgesetzt werden. Wir ließen in analoger Weise zunächst den N-Methylol-N′-phenylharnstoff X mit Methanol und wenig Salzsäure bei Zimmertemperatur reagieren und konnten nach dem Neutralisieren den N-Methylol-N′-phenyl-harnstoff-methyläther XX in hoher Ausbeute

[6] *G. Zigeuner*, Kunststoffe **41**, 221 (1951).
[7] *H. Kadowaki*, Bull. Chem. Soc. Japan **11**, 248 (1936).

isolieren. Ebenso führt die Umsetzung der Methylolverbindung X mit Äthanol, Isopropanol und n-Butanol zu den entsprechenden Alkyläthern XXI, XXII und XXIII. Auch der N-Methylol-N′-p-tolyl-harnstoff XI wird durch n-Butanol und wenig Salzsäure zum N-Methylol-N′-p-tolyl-harnstoff-n-butyläther XXIV umgewandelt.


R—NH—CO—NH—CH2OH
X R = C6H5
XI R = C6H4 · CH3
R—NH—CO—NH—CH2—O—R1
XX R = C6H5, R1 = CH3
XXI R = C6H5, R1 = C2H5
XXII R = C6H5, R1 = C3H7
XXIII R = C6H5, R1 = C4H9
XXIV R = C6H4 · CH3, R1 = C4H9

Auf Grund der leichten Ablösbarkeit der Methylolhydroxyle der Verbindungen X und XI durch Alkohole und wenig Salzsäure war anzunehmen, daß auch im Falle des Vorliegens der Ätherstrukturen XII und XIII in den aus 2 Molen Phenyl- bzw. p-Tolylharnstoff und 2 Molen Formaldehyd aufgebauten Kondensaten die CH_2—O—CH_2-Brücken der Körper XII und XIII ebenso leicht mit Alkoholen und wenig Salzsäure unter Sprengung derselben und Bildung der Alkyläther XX bis XXIV reagieren müßten. Bei Umsetzung des Äthers XII mit Methanol-Salzsäure trat innerhalb weniger Minuten Lösung des Kondensats XII ein. Nach dem Neutralisieren konnte der N-Methylol-N′-phenyl-harnstoff-methyläther XX in 90%iger Ausbeute isoliert werden[8]. Analoge Ergebnisse wurden bei Reaktion des Bisphenyl-carbamido-methyläthers XII mit Äthanol, Isopropanol und n-Butanol erzielt. Auch der Bis-p-tolyl-carbamido-methyläther XIII wird durch ein Gemisch von n-Butanol und wenig Salzsäure leicht in den N-Methylol-N′-p-tolylharnstoff-n-butyläther XXIV übergeführt.


R—NH—CO—NH—CH2
O
R—NH—CO—NH—CH2
R—NH—CO—NH—CH2—O—R1
XX R = C6H5, R1 = CH3
XXI R = C6H5, R1 = C2H5
XXII R = C6H5, R1 = C3H7
XXIII R = C6H5, R1 = C4H9
XXIV R = C6H4 · CH3, R1 = C4H9

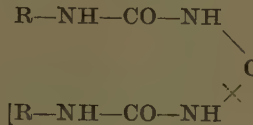
XII R = C_6H_5
XIII R = C_6H_4—CH_3

Im Gegensatz zu den CH_2—O—CH_2-Brücken der Biscarbamido-methyläther XII und XIII werden die CH_2—N-Bindungen der Methylen-biscarbamide XVI und XVII unter gleichen Bedingungen durch Alkohole und wenig Salzsäure auch bei Verdoppelung der Reaktionsdauer nicht

[8] Vgl. *G. Zigeuner*, Mh. Chem. **83**, 1099 (1952).

angegriffen. Der Methylen-bisphenyl-harnstoff XVI konnte bei Umsetzung mit Methanol bzw. Äthanol und Salzsäure ebenso unverändert zurückerhalten werden wie der Methylen-bis-p-tolyl-harnstoff XVII bei Behandlung mit Butanol-Salzsäure. Es wäre aber auch denkbar, daß die Spaltung der Methylenharnstoffe XVI und XVII durch Alkohole und Salzsäure in die Äther XX, XXI und XXIV sowie die Harnstoffe XXV und XXVI durch die schneller verlaufende Rückreaktion der Äther XX, XXI und XXIV mit den Harnstoffen XXV und XXVI

XVI $R = C_6H_5$
XVII $R = C_6H_4—CH_3$

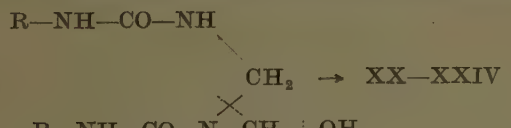


$$R—NH—CO—NH—CH_2—O—R_1 + R—NH—CO—NH_2$$

XX $R = C_6H_5$, $R_1 = CH_3$
XXI $R = C_6H_5$, $R_1 = C_2H_5$
XXIV $R = C_6H_4 \cdot CH_3$, $R_1 = C_4H_9$

XXV $R = C_6H_5$
XXVI $R = C_6H_4 \cdot CH_3$

zu den Methylenverbindungen XVI und XVII, welche unter Krackung der CH_2—O-Bindungen der Körper XX, XXI und XXIV durch die NH_2-Gruppen der Harnstoffe XXV und XXVI erfolgen könnte[9], unterdrückt und so eine Stabilität der CH_2—N-Bindungen der Körper XVI und XVII gegenüber Alkoholen und Salzsäure vorgetäuscht würde. Im Falle einer Ablösbarkeit von CH_2—N-Bindungen durch die verwendeten Alkohol-Salzsäure-Gemische könnten auch die Methylol-methylen-verbindungen XVIII und XIX zu den Äthern XX bis XXIV gekrackt werden; infolge der Reaktionsträgheit der NH-Gruppen dieser Äther XX bis XXIV würden diese nicht im oben angeführten Sinne zu den Methylol-methylen-körpern XVIII und XIX rückreagieren können und so die Anwesenheit von Dimethylenäthern XII und XIII fälschlich anzeigen.



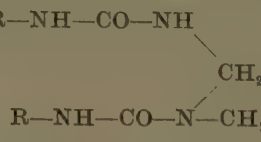
XVIII $R = C_6H_5$
XIX $R = C_6H_4 \cdot CH_3$

Aus diesem Grunde haben wir das Verhalten eines äquimolaren Gemisches von N-Methylol-phenyl-harnstoff-methyläther XX und Phenyl-

[9] Wie ein Versuch zeigte, reagieren der Äther XX und der Phenylharnstoff XXV bei höheren Konzentrationen und Temperaturen, als sie bei den oben angeführten Reaktionen verwendet wurden, zum Methylen-bisphenyl-harnstoff XVI.

harnstoff XXV gegenüber einer Methanol-Salzsäure-Mischung derselben Konzentration, wie sie bei Umsetzung der Methylenverbindung XVI angewendet wurde, untersucht. Hier zeigte sich, daß die Reaktion der NH_2-Gruppe des Harnstoffes XXV mit der CH_2—O-Bindung des Äthers XX zum Methylen-bisphenyl-harnstoff XVI unter den eingehaltenen Reaktionsbedingungen in so untergeordnetem Ausmaß verläuft, daß sie bei einer allfälligen Spaltung des Methylenbiscarbamids XVI in den Äther XX und den Harnstoff XXV nicht ins Gewicht fallen könnte. Ebenso würden sich die Äther XXI und XXIV sowie die Harnstoffe XXV und XXVI bei Krackung der Methylenbiscarbamide XVI und XVII durch das Äthanol- bzw. Butanol-Salzsäure-Gemisch verhalten. Bei Angriff der CH_2—N-Bindungen der Methylenkörper XVI und XVII durch die Alkohol-Salzsäure-Gemische müßten also die Äther XX. XXI und XXIV sowie die Harnstoffe XXV und XXVI isolierbar sein. Das Fehlen der Äther XX, XXI und XXIV und der substituierten Harnstoffe XXV und XXVI in den Endprodukten der Behandlung der Methylenharnstoffe XVI und XVII mit Alkoholen und wenig Salzsäure sowie die quantitative Rückgewinnung der Verbindungen XVI und XVII bei diesen Umsetzungen beweisen die Stabilität der CH_2—N-Bindungen in den Methylenharnstoffen XVI und XVII gegenüber den angewendeten Alkohol-Salzsäure-Gemischen unter den angegebenen Bedingungen.

Bei Vorliegen einer Methylol-methylen-struktur (XVIII und XIX) in den durch Kondensation der Harnstoffe XXV und XXVI mit Formaldehyd im wäßrigen Alkali entstehenden Verbindungen würden nach den obigen Ergebnissen nur die CH_2—O-Bindungen der Methylolgruppen unter Verätherung durch das Alkohol-Salzsäure-Gemisch angegriffen werden; die CH_2—N-Bindungen müßten stabil bleiben. Als Reaktionsprodukte entstünden die Alkoholäther XXVII und XXVIII.



XXVII $R = C_6H_5$, $R_1 = CH_3$, C_2H_5, C_3H_7, C_4H_9
XXVIII $R = C_6H_4 \cdot CH_3$, $R_1 = C_4H_9$

Noch wahrscheinlicher als der eben diskutierte Reaktionsablauf der Einwirkung von Alkohol-Salzsäure-Gemischen auf die Methylol-methylenkörper XVIII und XIX dürfte folgender Verlauf der eben genannten Umsetzungen sein: wie in einer späteren Mitteilung noch ausführlich berichtet werden soll, werden tertiär gebundene Methylolgruppen (diese liegen ja auch in den Methylol-methylen-körpern XVIII und XIX vor) in Umsetzungsprodukten des Harnstoffes mit Formaldehyd bei Ein-

wirkung von Methanol und wenig Salzsäure in Form von Formaldehyd abgespalten, soferne nicht Stabilisierung zum Uronring eintritt. Bei analoger Reaktivität der Methylol-methylen-verbindungen XVIII und XIX würden mangels einer Ringschlußmöglichkeit zu einem Uronring die tertiären Methylolgruppen bei Einwirkung des Alkohol-Salzsäure-Gemisches unter Bildung der Methylendiharnstoffe XVI und XVII eliminiert. Die letzteren Verbindungen XVI und XVII wären unter den eingehaltenen Reaktionsbedingungen stabil und müßten in den Endprodukten der Reaktion aufscheinen.

In sämtlichen der untersuchten Fälle konnten weder die dem erstdiskutierten Reaktionsverlauf entsprechenden Methylolmethylenäther XXVII und XXVIII noch die der zweiten angeführten Reaktionsfolge entsprechenden Methylendicarbamide XVI und XVII nachgewiesen werden.

Zusammenfassend kann daher über die Reaktion von Formaldehyd mit dem Phenylharnstoff XXV bzw. dem p-Tolylharnstoff XXVI gesagt werden: Die Umsetzung der Harnstoffe XXV und XXVI mit Formaldehyd und NaOH führt im alkoholischen Medium zu den N-Methylolverbindungen X und XI, während im wäßrigen K_2CO_3 nicht Methylolmethylen-verbindungen XVIII und XIX, sondern Dimethylenäther XII und XIII entstehen. Diese werden, ebenso wie die Methylol-verbindungen X und XI, durch Alkohole und wenig Salzsäure zu den Methylolharnstoff-alkyläthern XX bis XXIV umgesetzt. Hingegen reagieren die CH_2—N-Bindungen der Methylenbiscarbamide XVI und XVII unter gleichen Bedingungen nicht mit Alkohol-Salzsäure-Gemischen der gleichen Konzentration.

Die hier angeführten Ergebnisse bestätigen die schon früher[2] aus den Resultaten der Xylenolspaltung abgeleiteten Aussagen über die Dimethylenäther-struktur der im alkalischen Medium aus 2 Molen subst. Carbamid und 2 Molen Formaldehyd entstehenden Kondensate (XII, XIII).

Experimenteller Teil.

1. N-2-Oxy-3,5-dimethyl-benzyl-benzamid VI.

1,2 g 2,4-Dimethylphenol wurden in 15 ccm mit HCl gesättigtem Alkohol gelöst und unter Eiskühlung portionsweise mit 1,5 g Methylolbenzamid I versetzt, wobei nach einiger Zeit Lösung des Gemisches eintrat. Nach 24 Stdn. wurde auf Eis gegossen; das hier anfallende klebrige Reaktionsprodukt erstarrte nach 2 Stdn. kristallin. Aus wäßr. Alkohol wurden Nadeln mit einem Schmp. von 122° erhalten.

$C_{16}H_{17}O_2N$. Ber. N 5,49. Gef. N 5,42.

2. Spaltung des Bisbenzamidomethyläthers IV mit 2,4-Dimethylphenol.

1,22 g 2,4-Dimethylphenol wurden in 15 ccm alkohol. Salzsäure gelöst und unter Eiskühlung portionsweise mit 1,42 g Bisbenzamidomethyläther IV

versetzt, wobei nach längerer Zeit Auflösung eintrat. Nach 24 Stdn. wurde auf Eis gegossen und das entstandene Oxybenzylbenzamid VI wie oben aufgearbeitet. Schmp. und Mischschmp. mit dem nach Punkt 1 erhaltenen Präparat 122°.

3. Einwirkung von 2,4-Dimethylphenol auf das Methylendibenzamid VIII.

Zu einer Lösung von 1 g 2,4-Dimethylphenol in alkohol. Salzsäure wurde unter Kühlung allmählich 1 g Methylendibenzamid VIII hinzugegeben und nach 24 Stdn. auf Eis gegossen, wobei sich das Methylendibenzamid unverändert abschied. Lange Nadeln mit Schmp. 220°. Der Mischschmp. mit einem nach *Einhorn*[1] dargestellten Präparat zeigte keine Depression.

4. N-Methylol-N'-phenyl-carbamid X.

10 g Phenylharnstoff wurden in 50 ccm Methanol gelöst und mit einer Lösung von 3,3 g Paraform und 1 g NaOH in 50 ccm Methanol versetzt. Nach 15 Min. Erwärmen auf dem Wasserbad wurde mit CO_2 neutralisiert, wobei sich bei einzelnen Ansätzen bereits Teile der Methylolverbindung X abschieden. Nach Eindunsten des Reaktionsansatzes wurde aus Wasser umkristallisiert und Stäbchen mit einem Schmp. von 127° erhalten. Der Mischschmp. mit dem früher [2] dargestellten Präparat zeigte keine Depression.

5. Umsetzung des Methylolphenylharnstoffes X mit Alkoholen und wenig Salzsäure.

a) 1,55 g Methylolverbindung X wurden mit 100 ccm Methanol und 0,45 ccm konz. Salzsäure bei 20° übergossen, wobei augenblicklich Lösung eintrat. Nach 10 Min. wurde mit $NaHCO_3$ neutralisiert und im Vak. bei 35° eingedunstet. Durch Umkristallisieren aus Benzol wurde der Methyläther XX in Stäbchen mit einem Schmp. von 132° erhalten. Ausbeute 83%.

$C_9H_{12}O_2N_2$. Ber. N 15,55. Gef. N 15,33.

b) Durch Einwirkung von Äthanol auf die Methylolverbindung X wurde in analoger Weise der Äthyläther XXI erhalten. Aus Wasser Stäbchen vom Schmp. 112 bis 113°. Ausbeute 86%.

$C_{10}H_{14}O_2N_2$. Ber. N 14,42. Gef. N 14,68.

c) Bei Reaktion von 1 g Methylolverbindung X mit einem Gemisch von 40 ccm i-Propanol und 0,3 ccm HCl konz. trat alsbald bei einer Reaktionstemp. von 25° Lösung ein. Nach 7 Min. wurde mit $NaHCO_3$ neutralisiert, vom abgeschiedenen anorganischen Salz filtriert und im Vak. eingedunstet. Nach Anreiben des Rückstandes mit Benzol wurde aus demselben Lösungsmittel umkristallisiert. Nadeln, Schmp. 110 bis 113°. Ausbeute 84% an Methylol-phenyl-harnstoff-isopropyläther XXII.

$C_{11}H_{16}O_2N_2$. Ber. N 13,44. Gef. N 13,36.

d) 2 g Methylolphenylharnstoff X wurden mit einem auf 50° vorgewärmten Gemisch von 50 ccm n-Butanol und 0,6 ccm konz. HCl versetzt, wobei unter Schütteln Lösung eintrat. Nach 10 Min. wurde mit $NaHCO_3$ neutralisiert, das anorganische Salz abfiltriert und im Vak. eingedunstet. Durch Umkristallisieren aus Alkohol entstanden Nadeln des Methylol-phenyl-harnstoff-n-butyläthers XXIII. Schmp. 84 bis 85°. Ausbeute 86%.

$C_{12}H_{18}O_2N_2$. Ber. N 12,60. Gef. N 12,80.

Als Nebenprodukt entstand infolge der Reaktionsträgheit des n-Butanols in geringer Menge (0,25 g) Methylen-bisphenyl-harnstoff XVI.

6. Einwirkung von Alkoholen und wenig Salzsäure auf den Bisphenylcarbamido-methyläther XII.

a) 2 g Bisphenyl-carbamido-methyläther XII wurden 5 Min. mit einem Gemisch von 100 ccm Methanol und 0,5 ccm HCl konz. bei 30° geschüttelt, wobei alsbald Lösung eintrat. Hierauf wurde mit $NaHCO_3$ neutralisiert, filtriert und im Vak. eingedunstet. Der Methyläther XX fiel in einer Ausbeute von 90% an und wurde mehrmals aus Benzol umkristallisiert. Stäbchen mit einem Schmp. von 132°. Mischschmp. mit dem unter Punkt 5 a dargestellten Präparat 132°.

b) 0,6 g Äther XII wurden bei 25° mit einem Gemisch von 50 ccm Äthanol und 0,3 ccm HCl konz. versetzt, wobei alsbald Lösung eintrat. Aufarbeitung wie oben. Ausbeute an N-Methylolphenyl-harnstoff-äthyläther XXI 81%. Schmp. 112 bis 113°. Mischschmp. mit dem unter Punkt 5 b erhaltenen Präparat: 112 bis 113°.

c) 1 g der Verbindung XII wurde bei 40° mit einem Gemisch von 50 ccm i-Propanol und 0,3 ccm HCl konz. übergossen. Nach kurzer Zeit trat Lösung ein. Nach 7 Min. wurde der Ansatz wie oben aufgearbeitet. Ausbeute an Methylol-phenyl-harnstoff-i-propyläther XXII 87%. Schmp. und Mischschmp. mit dem nach Punkt 5 c erhaltenen Äther XXIII 110 bis 113°.

d) 2 g Bisphenyl-carbamido-methyläther XII wurden auf dieselbe Art wie die Methylolverbindung X der Einwirkung von Butanol-HCl unterworfen. Der Methylol-phenylharnstoff-n-butyläther XXIII entstand in einer Ausbeute von 89%. Schmp. und Mischschmp. mit dem unter Punkt 5 d erhaltenen Präparat 84 bis 85°. Auch hier entstand infolge der Reaktionsträgheit des n-Butanols in geringer Menge (0,1 g) Methylen-bisphenyl-harnstoff XVI.

7. Einwirkung von Methanol und wenig Salzsäure auf den Methylen-bisphenyl-harnstoff XVI.

0,5 g Methylen-bisphenyl-harnstoff XVI wurden 30 Min. mit einem Gemisch von 25 ccm Methanol und 0,3 ccm konz. Salzsäure bei 30° geschüttelt, dann mit $NaHCO_3$ neutralisiert und eingedunstet. 0,45 g an Ausgangsmaterial XVI wurden unverändert zurückerhalten.

Bei Behandlung der Verbindung XVI mit Äthanol-Salzsäure derselben Konzentration trat ebenfalls keine Veränderung der Methylenverbindung XVI ein.

8. Verhalten eines Gemisches von Methylol-phenyl-harnstoff-methyläther XX und Phenylharnstoff XXV gegenüber Methanol-HCl.

0,3 g Äther XX und 0,2 g Phenylharnstoff XXV wurden 30 Min. mit 25 ccm Methanol und 0,3 ccm konz. Salzsäure bei 30° geschüttelt. Nach dem Neutralisieren mit $NaHCO_3$ wurde filtriert und eingedunstet. Es entstand weniger als 0,05 g Methylen-bisphenyl-harnstoff XVI. Im Filtrat nach der Verbindung XVI konnte der Großteil der Ausgangskörper XX und XXV unverändert zurückerhalten werden.

9. N-Methylol-N'-p-tolyl-harnstoff XI.

10 g p-Tolylharnstoff wurden mit 3,3 g Paraform und 1 g NaOH in 40 ccm Methanol 15 Min. am Wasserbad erhitzt. Nach dem Neutralisieren

mit CO_2 schied sich die Methylolverbindung XI bereits teilweise aus. Der Kristallbrei wurde im Vak. zur Trockene eingedunstet und die Verbindung XI durch Umkristallisieren aus Methanol gereinigt. Nadeln, Schmp. 134 bis 136°.

$C_9H_{20}O_2N_2$. Ber. N 15,55. Gef. N 15,34.

10. Bis-p-tolyl-carbamido-methyläther XIII.

10 g p-Tolylharnstoff wurden mit 12 ccm Formalin und 0,7 g K_2CO_3 am Wasserbad gelöst, wobei sich nach wenigen Minuten die Verbindung XIII kristallin abschied. Nach dem Abkühlen wurde filtriert und aus Pyridin-Wasser umkristallisiert. Nadeln, Schmp. 190°.

$C_{18}H_{22}O_3N_4$. Ber. N 16,39. Gef. N 16,67.

11. Methylenbis-p-tolyl-harnstoff XVII.

2 g p-Tolylharnstoff wurden am Wasserbad in 10 ccm 25%igem Formalin gelöst und mit einem Tropfen konz. HCl versetzt, wobei sich die Verbindung XVII in Plättchen abschied. Hierauf wurde aus Alkohol umkristallisiert. Schmp. 223 bis 225°.

$C_{17}H_{20}O_2N_2$. Ber. N 17,95. Gef. N 18,02.

12. Einwirkung von n-Butanol und Salzsäure auf die Methylolverbindung XI.

Die Umsetzung wurde wie unter Punkt 5 d durchgeführt. Ausbeute an Äther XXIV 83%. Schmp. 97 bis 99°.

$C_{13}H_{20}O_2N_2$. Ber. N 11,90. Gef. N 11,66.

Auch hier entstanden infolge der Reaktionsträgheit des Butanols geringe Mengen (0,22 g) Methylenverbindung XVII.

13. Einwirkung von Butanol-HCl auf den Bis-p-tolyl-carbamido-methyläther XVII.

Durchführung wie unter Punkt 6 d. Ausbeute an Äther XXIV 87%. Hier entstanden ebenfalls geringe Mengen (0,15 g) Methylenverbindung XVII.

14. Einwirkung von Butanol-HCl auf die Methylenverbindung XVII.

Die Verbindung XVII wird durch ein Butanol-HCl-Gemisch (Konzentration und Temperatur wie bei Punkt 6 d) nicht verändert.

15. Oxybenzylverbindung XV.

a) 1 g Methylolverbindung XI wurde mit 6 ccm 2,4-Dimethylphenol und 10 ccm Ameisensäure 2 Stdn. auf 50° erhitzt, anschließend in Wasser gegossen und wasserdampfdestilliert. Aus Benzol wurden Blättchen mit einem Schmp. von 175° erhalten.

$C_{17}H_{20}O_2N_2$. Ber. N 9,86. Gef. N 10,01.

b) 0,4 g Äther XIII wurden mit 2 g 2,4-Dimethylphenol und 5 ccm Ameisensäure 2 Stdn. bei 50° stehen gelassen und anschließend wie oben aufgearbeitet. Das Oxybenzylcarbamid wurde aus Benzol mit einem Schmp. von 175° erhalten. Der Mischschmp. mit dem nach a erhaltenen Produkt zeigte keine Depression.

c) 0,4 g Methylenharnstoff XVII wurden mit 2 g 2,4-Dimethylphenol und 5 ccm Ameisensäure 2 Stdn. bei 50° stehen gelassen und anschließend wie oben aufgearbeitet. Die Oxybenzylverbindung XV wurde aus Benzol in Blättchen vom Schmp. 175° erhalten. Mischschmp. mit dem nach a erhaltenen Produkt 175°.

16. Einwirkung von 2,4-Dimethylphenol und Ameisensäure auf den Bisbenzamidomethyläther IV.

0,5 g Ätherverbindung IV wurden mit 5 ccm Ameisensäure und 2 ccm 2,4-Dimethylphenol 2 Stdn. bei 50° stehen gelassen, anschließend in Wasser gegossen und das überschüssige Xylenol mit Wasserdampf abgetrieben. Der Rückstand wurde aus Alkohol-Wasser umkristallisiert, wobei das Oxybenzylbenzamid VI in Nadeln mit einem Schmp. von 122° anfiel. Mischschmp. mit dem nach 1 erhaltenen Produkt 122°.

17. Einwirkung von 2,4-Dimethylphenol und Ameisensäure auf das Methylendibenzamid VIII.

0,5 g Methylenverbindung VIII wurden mit 5 ccm Ameisensäure in 2 ccm 2,4-Dimethylphenol 2 Stdn. bei 50° stehen gelassen, anschließend in Wasser gegossen und wasserdampfdestilliert. Das Methylendibenzamid wurde unverändert zurückerhalten.

Über die Synthese neuer Acylpiperazine. I*.

Von

O. Hromatka, O. Kraupp und **L. Stentzel.**

Aus dem I. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

(Eingelangt am 17. September 1954.)

Im Rahmen von Untersuchungen, welchen Einfluß der Ersatz der Estergruppe durch die Säureamidgruppe auf die pharmakologische Wirkung ausübt, wurde eine Reihe von Mono-acylpiperazinen hergestellt. Die verhältnismäßig leicht zugänglichen Monoalkylpiperazine enthalten neben dem acylierbaren sekundären Stickstoff eine für die Herstellung wasserlöslicher Präparate durch Bildung von Salzen und quartären Salzen notwendige tertiäre Aminogruppe. Als Acylreste wurden in vorliegender Arbeit substituierte Phenylessigsäuren herangezogen, da solche, vor allem die Diphenylessigsäure, bei der Veresterung mit Aminoalkoholen wertvolle Spasmolytika liefern.

In früheren Arbeiten haben wir uns mit der Frage beschäftigt, welche Änderungen die pharmakologische Wirksamkeit erfährt, wenn man die Estergruppe in Heilmitteln durch die chemisch nahestehende Säureamidgruppe ersetzt. Wir haben in dieser Arbeitsreihe das vorher unbekannte Acetyl-cholamin[1] dem Acetylcholin gegenübergestellt und in einer weiteren Untersuchung[2] die von *Bovet* und Mitarbeitern[3] verwendeten Bis-cholinester von Dicarbonsäuren durch analog gebaute Diamide ersetzt.

Die intensive spasmolytische Wirkung des Atropins, die vor allem

---

* Über vorliegendes Thema wurde teilweise vorher in der Deutschen Patentanmeldung C 9638 IV c/12 p (1954) der Chemischen Fabrik Promonta G. m. b. H., Hamburg, berichtet.

[1] *O. Hromatka, O. Kraupp* und *C. Skopalik*, Mh. Chem. **84**, 349 (1953).

[2] *O. Hromatka* und *C. Skopalik*, Mh. Chem. **84**, 919 (1953).

[3] *D. Bovet, F. Bovet-Nitti, S. Guarino, V. G. Longo* und *M. Marotta*, Rend. Istit. Sup. di Sanitá **12**, 106 (1949).

dadurch charakterisiert ist, daß es den Effekt der Erregung parasympathischer Nervenfasern auf das Erfolgsorgan verhindert, war der Anlaß, daß in den letzten Jahrzehnten eine Unzahl von Verbindungen synthetisiert wurde, die alle das chemisch charakteristische Merkmal des Atropins enthielten, nämlich die Esterbindung zwischen einem Aminoalkohol und einer geeigneten Carbonsäure. War diese im „Synatropan", einem Ester des Diäthylamino-isobutanols[4], noch die Tropasäure, so wurden im „Provipan" bzw. „Trasentin" die Ester des Diäthylaminoäthanols[5] mit n-Propylphenyl-essigsäure sowie Diphenylessigsäure in der Therapie verwendet.

Ester der Dibenzylessigsäure mit Diäthylaminoäthanol wurden 1941 beschrieben[6] und solche der 9-Oxyfluorencarbonsäure bzw. der Fluorencarbonsäure von *Wolfes* und *Hromatka*[7] sowie von *Burtner* und *Cusic*[8].

Auf die Unsumme von Variationen der Aminoalkoholkomponente soll nicht weiter eingegangen werden. Dagegen sei darauf verwiesen, daß die Quaternisierung der tertiären Aminogruppe in derartigen Estern wieder an Interesse gewinnt, weil dadurch neuartige Eigenschaften, nämlich die Blockade autonomer Ganglien, hervorgerufen werden können. Gegenüber diesem breiten Feld von pharmakologischen und klinischen Erfahrungen mit Estern sind nur wenige Einzelfälle bekannt, in denen bereits *Säureamide* synthetisiert und untersucht wurden. So wurde über den Vergleich von Diäthylamino-äthanolestern der Diphenylessigsäure, Benzil-, Tropa- und Mandelsäure und den Amiden dieser Säuren mit unsymm. Diäthyl-äthylendiamin berichtet[6, 9]; die zwischen β-Aminomethylpyridin und Benzilsäure sowie Tropasäure gebildeten Säureamide wurden untersucht[10] und es wurde das β-Diäthylamino-äthylamid der 9-Oxyfluorencarbonsäure[9] als stark spasmolytisch erkannt.

Endlich beschrieb in jüngster Zeit *Phillips*[11] Dialkylamino-äthylamide der Benzilsäure, die durch Umsetzung der sek. Amine mit Benzilsäuremethylester gewonnen wurden.

In der vorliegenden Arbeit wurden als basische Reaktionspartner Monoalkylpiperazine, und zwar N-Methyl- und N-Äthylpiperazin heran-

---

[4] *K. Fromherz*, Arch. exper. Pathol. Pharmakol. **173**, 86 (1933).

[5] *Halpern*, Arch. Int. Pharmakodyn. **59**, 149 (1938).

[6] *Meier* und *K. Hoffmann*, Helv. Med. Acta **7**, 106 (1941).

[7] *E. Merck*, Darmstadt, Erfinder *O. Wolfes* und *O. Hromatka*, D. R. P. Nr. 656784 (Chem. Zbl. **1938 I**, 3948) und Nr. 657526 (Chem. Zbl. **1938 II**, 55).

[8] *R. Burtner* und *J. Cusic*, J. Amer. Chem. Soc. **65**, 262 (1943).

[9] *K. Meischer*, *W. Meisel* und *K. Hoffmann*, U. P. 2009144; Chem. Abstr. **29**, 5993 (1935).

[10] *K. Fromherz* und *H. Spiegelberg*, Helv. Physiol. Pharmacol. Acta **6**, 2 (1948); Chem. Abstr. **42**, 8956 i (1948).

[11] *A. P. Phillips*, J. Amer. Chem. Soc. **76**, 1955 (1954).

gezogen, mit deren Darstellung wir uns im Laufe anderer Arbeiten be schäftigt hatten.

Als Säurekomponenten wurden Phenylessigsäuren der allgemeine Formel Ph · CHR · COOH verwendet, in denen R die Reste Methyl Äthyl, Phenyl, p-Tolyl und Mesityl bedeuten. Als Beispiel für eine in Benzolkern der Phenylessigsäure substituierte Verbindung wurde de o-Acetoxyphenylacetylrest in das Alkylpiperazin eingeführt. Endlich wurde noch die Fluorencarbonsäure-(9) zur Amidbildung herangezogen um ihre Amide mit denen der ähnlich gebauten Diphenylessigsäure ver gleichen zu können.

Die Synthese der Säureamide erfolgte in an sich bekannter Weise durch Umsetzen des betreffenden Säurehalogenids mit der äquivalenten Menge des Monoalkylpiperazins in einem inerten Lösungsmittel wie Benzol, wodurch sich das halogenwasserstoffsaure Salz des gebildeten Säureamids abscheidet. Aus den Salzen können die in Wasser schwer löslichen Basen hergestellt werden, die ihrerseits mit Alkylhalogeniden die quartären Salze ergeben.

Eine vorläufige pharmakologische Überprüfung einiger Verbindungen wurde von Dr. Dr. *O. Kraupp* am Pharmakologischen Institut der Universität Wien (Vorstand Prof. Dr. *F. Brücke*) durchgeführt. Für eine weitere Untersuchung haben wir Herrn Prof. Dr. *O. Nieschulz*, dem Leiter der Pharmakologischen Abteilung der Chemischen Fabrik Promonta G. m. b. H. Hamburg, besonderen Dank auszusprechen.

Experimenteller Teil.

Sämtliche Schmelzpunkte wurden nach *Kofler* bestimmt.

N-Methyl-N'-(methyl-phenyl-acetyl)-piperazin.

1,0 g Methyl-phenylessigsäure wurde mit überschüssigem Thionylchlorid rückflußgekocht und das nach dem Eindampfen im Vak. erhaltene ölige Säurechlorid in 10 ml Benzol gelöst und zu einer Lösung von 0,67 g Monomethyl-piperazin in 10 ml Benzol gegeben. Das beim Stehen über Nacht ausgefallene Hydrochlorid war äußerst hygroskopisch und wurde daher in wenig Wasser gelöst mit Sodalösung in die Base übergeführt und diese ausgeäthert. Die mit Natriumsulfat getrocknete Ätherlösung wurde eingedampft und der Rückstand bei 0,01 Torr und einer Luftbadtemp. von 120 bis 130° im Kugelrohr destilliert. Hellgelbes Öl, Ausbeute 0,25 g.

Hydrochlorid: Aus der Ätherlösung der Base mit absol. alkohol. Salzsäure Ausbeute 0,30 g. Schmp. 194 bis 195,5°.

Zur Analyse bei 100° und 0,1 Torr über P_2O_5 getrocknet.

$C_{14}H_{20}ON_2 \cdot HCl$. Ber. Cl 13,20. Gef. Cl 13,43, 13,46.

N-Methyl-N'-(äthyl-phenyl-acetyl)-piperazin.

Hydrochlorid: 1,0 g Monomethyl-piperazin in 30 ml Benzol mit der Lösung von 1,9 g Äthyl-phenyl-acetylchlorid in 30 ml Benzol unter Rühren ver

etzt und das nach Stehen über Nacht auskristallisierte Salz aus absol. Alkohol umkristallisiert. Schmp. 233,7 bis 234,5°. Ausbeute 2,6 g (90% d. Th.).

Beim Trocknen über P_2O_5 bei 78° und 0,1 Torr bleibt $^1/_2$ Mol Kristallwasser.

$C_{15}H_{22}ON_2 \cdot HCl \cdot {}^1/_2\,H_2O$. Ber. C 61,72, H 8,29, N 9,60, Cl 12,15.
Gef. C 61,76, H 8,00, N 9,68, Cl 12,37,
61,79, 7,99, 9,59, 12,30.

Base: Aus dem Hydrochlorid mit Soda anfangs ölig, im Eisschrank kristallisierend. Aus Petroläther Kristalle vom Schmelzintervall 41 bis 51°. Diese Kristalle enthalten 1 Mol H_2O und entstehen auch aus der öligen, kristallwasserfreien Base beim Aufbewahren in feuchter Luft.

$C_{15}H_{22}ON_2 \cdot 1\,H_2O$. Ber. C 68,15, H 9,15, N 10,60.
Gef. C 68,91, 68,93, H 9,06, 8,92, N 10,69, 10,85.

Zur weiteren Reinigung und Entfernung des Kristallwassers wurde die Base bei 45 bis 50° Luftbadtemp. und 0,02 Torr destilliert. Öl.

$C_{15}H_{22}ON_2$. Ber. N 11,37. Gef. N 11,52, 11,60.

Jodmethylat: 1,75 g Base mit 1,05 g Jodmethyl in 25 ml Aceton 30 Min. rückflußgekocht, im Vak. eingedampft, durch Äther zur Kristallisation gebracht und aus Aceton umkristallisiert. Ausbeute 1,9 g (69,0% d. Th.). Schmp. 130 bis 132° nach Sintern bei 121°.

Zur Analyse bei 58° und 0,1 Torr über P_2O_5 getrocknet.

$C_{16}H_{25}ON_2 \cdot J$. Ber. N 7,21. Gef. N 7,16, 7,27.

Jodäthylat: Beim Stehen von 0,5 g Base mit 0,35 g Äthyljodid in 5 ml Aceton. Durch Ätherzusatz Kristalle, die aus trockenem Aceton umkristallisiert wurden. Ausbeute 0,5 g (61,0% d. Th.).

Zur Analyse bei 58° und 0,1 Torr über P_2O_5 getrocknet.

$C_{17}H_{27}ON_2 \cdot J$. Ber. N 6,96. Gef. N 6,91, 6,86.

N-Äthyl-N'-(äthyl-phenyl-acetyl)-piperazin.

0,6 g Monoäthylpiperazin in 20 ml Benzol mit 0,95 g Äthyl-phenyl-acetylchlorid in 30 ml Benzol stehen lassen. Das abgeschiedene hygroskopische Hydrochlorid wird in Wasser gelöst und mit Soda in die anfangs ölige, beim Stehen im Eisschrank kristallisierende Base verwandelt. Die kristall. Base gibt beim Trocknen Kristallwasser ab und wird flüssig. Reinigung durch Destillation bei 85 bis 95° Luftbadtemp. und 0,02 Torr.

$C_{16}H_{24}ON_2$. Ber. C 73,78, H 9,29, N 10,76.
Gef. C 73,70, 73,63, H 9,23, 9,30, N 10,76, 10,69.

Jodäthylat: 20 Min. rückflußkochen der Base mit Jodäthyl in Aceton. Aus Aceton umkristallisiert, Nadeln, Schmp. 182,5 bis 183°.

Zur Analyse bei 78° und 0,1 Torr über P_2O_5 getrocknet.

$C_{18}H_{29}ON_2 \cdot J$. Ber. N 6,73. Gef. N 6,82.

N-Methyl-N'-diphenylacetyl-piperazin.

Hydrochlorid: 2,0 g Monomethyl-piperazin in 60 ml Benzol wurden unter Rühren mit 4,6 g Diphenylacetylchlorid in 60 ml Benzol versetzt. Sofortige

Bildung eines Niederschlages durch Stehen über Nacht vervollständigt. Abgesaugte Kristalle des Hydrochlorids aus absol. Alkohol umkristallisiert. Ausbeute 5,0 g (75% d. Th.). Schmp. 276 bis 278°.

$C_{19}H_{22}ON_2 \cdot HCl$. Ber. C 68,97, H 7,01.
Gef. C 68,95, 68,99, H 7,19, 7,28.

Base: a) Aus dem Hydrochlorid mit Sodalösung; anfangs ölige Fällung kristallisiert und wird 2mal aus Aceton umkristallisiert. Schmp. 134 bis 135°.

b) 3,6 g N-Methyl-N'-(diphenyl-chlor-acetyl)-piperazin-hydrochlorid[12] wurden in 30 ml absol. Methanol gelöst, mit 3,56 ml 5,86 n Natriummethylatlösung versetzt und 2 Stdn. rückflußgekocht. Vom NaCl absaugen, eindampfen. Rückstand mit Wasser waschen und aus Aceton oder Petroläther umkristallisieren. Schmp. 134 bis 135°. Ausbeute 2,85 g (98,2% d. Th.). Mischschmp. mit dem nach a) hergestellten Produkt gibt keine Depression.

$C_{19}H_{22}ON_2$. Ber. C 77,50, H 7,53. Gef. C 77,30, H 7,45.

Jodmethylat: 1,0 g Base, 0,25 ml Methyljodid, 10 ml Aceton 20 Min. rückflußkochen. Farblose Kristalle, Schmp. 228 bis 229°. Ausbeute 1,3 g (92% d. Th.).

Jodäthylat: 1,2 g Base, 0,3 ml Äthyljodid, 10 ml Aceton 20 Min. rückflußkochen. Plättchen, Schmp. 237 bis 238°.

N-Methyl-N'-(phenyl-p-tolyl-acetyl)-piperazin.

1,5 g Phenyl-p-tolyl-essigsäure wurden in 10 ml absol. Äther suspendiert und mit 1,60 g Thionylchlorid versetzt. Nach Zugabe eines Tropfens Pyridin blieb die Mischung bei Feuchtigkeitsausschluß über Nacht stehen und wurde anschließend im Vak. eingedampft. Das zurückbleibende Säurechlorid wurde in 20 ml Benzol gelöst und zu einer Lösung von 0,67 g Monomethylpiperazin in 10 ml Benzol getropft. Nach 1 Std. wurde das hygroskopische Hydrochlorid abgesaugt und aus einer Mischung von absol. Alkohol und Äther umkristallisiert. Ausbeute 1,95 g.

Die Base konnte nur als Öl erhalten werden.

Pikrat: Aus der Base in Acetonlösung hergestellt und aus Aceton-Alkohol umkristallisiert. Zersp. 233 bis 234° nach bei 208° beginnender Sublimation. Zur Analyse bei 78° und 9 Torr über P_2O_5 getrocknet.

$C_{20}H_{24}ON_2 \cdot C_6H_3O_7N_3$. Ber. C 58,09, H 5,06.
Gef. C 58,01, 57,87, H 4,98, 4,70.

Jodmethylat: Base mit Methyljodid in Äther 30 Min. rückflußkochen. Anfallendes Öl wird fest und hierauf aus Aceton 3mal umkristallisiert. Zersp. 231 bis 232°.

Zur Analyse bei 78° und 9 Torr über P_2O_5 getrocknet.

$C_{20}H_{24}ON_2 \cdot CH_3J$. Ber. J 28,18. Gef. J 27,82, 27,75.

Jodäthylat: 0,72 g Base mit 2,5 ml Äthyljodid in Ätherlösung 6 Stdn. rückflußkochen. Kristalle aus absol. Alkohol 3mal umkristallisiert. Schmp. 235 bis 237°.

Zur Analyse bei 78° und 9 Torr über P_2O_5 getrocknet.

$C_{20}H_{24}ON_2 \cdot C_2H_5J$. Ber. J 27,33. Gef. J 27,57, 27,66.

[12] Über die Darstellung dieser Verbindung wird im Teil II berichtet werden.

N-Methyl-N'-(mesityl-phenyl-acetyl)-piperazin.

1,5 g Monomethyl-piperazin in 20 ml Benzol mit 4,1 g Mesityl-phenyl-essigsäurechlorid in 30 ml Benzol unter Schütteln langsam versetzt. Nach 24 Stdn. Hydrochlorid absaugen, trocknen und 3mal aus absol. Alkohol umkristallisieren. Zersp. 241 bis 250°. Ausbeute 3,8 g.

Base: Die ölige, aus dem Hydrochlorid durch Fällung mit Sodalösung erhaltene Base wurde in Äther aufgenommen, getrocknet, im Kugelrohr bei 0,02 Torr und 120 bis 135° Luftbadtemp. destilliert. Aus verd. Alkohol umkristallisiert. Schmp. 146,2 bis 147°.

Zur Analyse bei Raumtemp. und 9 Torr über P_2O_5 getrocknet.

$C_{22}H_{28}ON_2$. Ber. C 78,53, H 8,39, N 8,33.
Gef. C 79,27, 79,45, H 8,44, 8,32, N 8,27, 8,40.

Jodäthylat: Base mit Äthyljodid in Aceton rückflußkochen, nach dem Erkalten mit Äther fällen und aus Aceton-Äther umkristallisieren. Schmp. 279 bis 280°.

$C_{22}H_{28}ON_2 \cdot C_2H_5J$. Ber. C 58,51, H 6,75, N 5,68.
Gef. C 58,18, 58,14, H 6,74, 6,66, N 5,58, 5,64.

N-Methyl-N'-2-acetoxy-diphenylacetyl-piperazin.

2-Acetoxy-diphenylessigsäurechlorid: 5,6 g 2-Oxy-diphenylessigsäure wurden in 63 ml n-NaOH gelöst, auf 0° gekühlt und 5 Min. mit einer Lösung von 3,82 g Essigsäureanhydrid in 20 ml Äther geschüttelt. Die abgetrennte wäßr. Lösung wurde mit Salzsäure angesäuert, wodurch sich die 2-Acetoxy-diphenylessigsäure als farbloses Öl ausschied, das in Äther aufgenommen und mit Natriumsulfat getrocknet wurde. Nach Zugabe von 7,5 ml Thionylchlorid wurde bis zur Beendigung der HCl-Entwicklung unter Rückfluß erhitzt und anschließend im Vak. zur Trockne gedampft. Der Rückstand wurde aus einem Kugelrohr bei 0,1 Torr und 110 bis 115° Luftbadtemp. destilliert. Hellgelbes Öl. Ausbeute 3,8 g.

N-Methyl-N'-2-acetoxy-diphenylacetyl-piperazin · HCl: 3,8 g 2-Acetoxy-diphenylessigsäurechlorid in 20 ml Benzol wurden zu einer Lösung von 1,35 g Monomethyl-piperazin in 20 ml Benzol getropft. Nach 2 Stdn. wurde das ausgeschiedene Hydrochlorid abgesaugt, getrocknet und 3mal aus absol. Alkohol umkristallisiert. Schmp. 216 bis 217,5°. Ausbeute 4,5 g (88% d. Th.).

Zur Analyse bei 64° und 8 Torr über P_2O_5 getrocknet. Trotzdem enthält die Substanz noch Kristallwasser, das sich erst bei 120° und 760 Torr abzuspalten beginnt. Nachweis durch *Kofler*sche Paraffinmethode.

$C_{21}H_{24}O_3N_2 \cdot HCl \cdot 3\,H_2O$. Ber. C 56,95, H 7,05.
Gef. C 57,08, 57,12, H 7,10, 6,94.

Jodmethylat: Die aus der wäßr. Lösung des Hydrochlorids mit Soda gefällte Base ausäthern. Ätherrückstände mit Methyljodid rückflußkochen. Jodmethylat kristallisiert aus Aceton + Methanol mit 3 Mol H_2O, die es bei 58° und 9 Torr über P_2O_5 noch nicht verliert. Qualitativer Nachweis von H_2O durch die *Kofler*sche Paraffinmethode.

$C_{21}H_{24}O_3N_2 \cdot CH_3J \cdot 3\,H_2O$. Ber. J 23,15. Gef. J 23,59, 23,64.

Bei 100° und 0,1 Torr über P_2O_5 verliert die Verbindung ihr Kristallwasser.

$C_{21}H_{24}O_3N_2 \cdot CH_3J$. Ber. J 25,67. Gef. J 25,89, 25,95.

Pikrat: Ätherlösung der Base mit äther. Pikrinsäurelösung versetzen. Anfangs ölige Fällung kristallisiert im Eisschrank und wird aus Aceton-Äther 3mal umkristallisiert. Zersp. 207 bis 208° nach bei 135° beginnender Sublimation.

Zur Analyse bei 62° und 0,1 Torr über P_2O_5 getrocknet.

$C_{21}H_{24}O_3N_2 \cdot C_6H_3O_7N_3$. Ber. C 55,76, H 4,68. Gef. C 55,44, H 4,80.

N-Methyl-N'-diphenylenacetyl-piperazin.

2,93 g Diphenylen-acetylchlorid (= Fluoren-9-carbonsäurechlorid), das aus Diphenylenessigsäure und Thionylchlorid in Äther unter Zugabe eines Tropfens Pyridin hergestellt worden war, wurden in 20 ml Benzol gelöst und zur Lösung von 1,28 g Monomethylpiperazin in 15 ml Benzol getropft. Sofortige Abscheidung des Hydrochlorids von N-Methyl-N'-diphenylen-acetyl-piperazin, durch Stehen über Nacht vervollständigt. Ausbeute 3,7 g. Das Produkt ist hygroskopisch, leicht löslich in Wasser und läßt sich durch Lösen in absol. Alkohol und Zugabe von Äther umkristallisieren. Durch jede Erwärmung oder durch Trocknen im Vak. bei Zimmertemp. verliert die Verbindung HCl und wird wasserunlöslich. Daher wurde von der Herstellung einer analysenreinen Probe abgesehen.

Pikrat: Das rohe Hydrochlorid in Wasser lösen, von unlöslichen Anteilen filtrieren, im Scheidetrichter mit Sodalösung fällen und 3mal ausäthern. Eine ätherunlösliche, zähe Fällung wird dabei vernachlässigt. Ätherlösung mit Natriumsulfat trocknen und mit heißgesättigter Ätherlösung von Pikrinsäure angesäuert. Kristalle aus Aceton-Äther umkristallisieren. Zersp. 126° beginnend, 169° völlig zersetzt.

Zur Analyse bei 54° und 0,1 Torr über P_2O_5 getrocknet.

$C_{19}H_{20}ON_2 \cdot C_6H_3O_7N_3$. Ber. C 57,58, H 4,45.
Gef. C 57,40, 57,26, H 4,64, 4,42.

Jodmethylat: Die nach obiger Vorschrift hergestellte Ätherlösung der Base mit Methyljodid rückflußgekocht. Anfangs ölige Fällung, beim Anreiben mit Äther Kristalle, die aus Methanol-Äther umkristallisiert werden. Gelb, dunkeln beim Aufbewahren nach. Zersp. 243 bis 244°. Kristallwasser nach *Kofler*s Paraffinmethode nachgewiesen.

$C_{19}H_{20}ON_2 \cdot CH_3J \cdot H_2O$. Ber. J 28,06. Gef. J 28,06, 28,19.

Sämtliche Analysen wurden von Herrn Dr. *H. Wagner* im Mikroanalytischen Laboratorium des I. Chemischen Universitätslaboratoriums ausgeführt.

Über die Synthese neuer Acylpiperazine. II*.

Von

O. Hromatka, O. Kraupp und **L. Stentzel.**

Aus dem I. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

(Eingelangt am 17. September 1954.)

In Fortsetzung unserer Untersuchungen, wie sich der Ersatz der Estergruppe durch die Säureamidgruppe auf die pharmakologischen Eigenschaften auswirkt, wurden Monoalkylpiperazine mit Diphenylchloracetylchlorid, o,o′-Dichlor-diphenyl-chloracetylchlorid, p,p′-Dimethoxy-diphenyl-chloracetylchlorid und endlich mit Diphenylenchloracetylchlorid acyliert und in den erhaltenen Produkten das Chlor des Chloracetylrestes durch Hydrolyse und Alkoholyse in OH, OCH_3, OC_2H_5 sowie OC_3H_7 verwandelt. Von den entstandenen Basen wurden zur pharmakologischen Untersuchung Salze und quartäre Salze hergestellt.

In der vorhergegangenen Mitteilung I[1] wurde darauf hingewiesen, daß durch Veresterung von Aminoalkoholen mit Derivaten der Benzilsäure und 9-Oxyfluorencarbonsäure-(9) besonders wirksame Spasmolytica erhalten werden können. Wir haben daher in der vorliegenden Untersuchung die Bildung von Säureamiden aus Monoalkylpiperazinen auf ähnlich gebaute Carbonsäuren ausgedehnt. Als Schlüsselsubstanzen für die Synthese derartiger Verbindungen können substituierte N-Alkyl-N′-diphenyl-chloracetyl-piperazine dienen. So kann N-Methyl-N′-(diphenyl-chloracetyl)-piperazin-hydrochlorid beim Umsetzen von äquivalenten Mengen Monomethylpiperazin mit Diphenyl-chloracetylchlorid in einem inerten Lösungsmittel, wie Benzol, hergestellt werden. Es ist interessant, daß aber auch in siedendem Isobutanol das Chlor des Chloracetylrestes unverändert bleibt, während beim Erhitzen in Äthanol oder n-Propanol

---

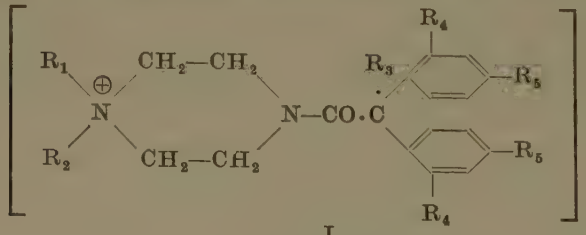
* Über vorliegendes Thema wurde teilweise vorher in der Deutschen Patentanmeldung C 9638 IV c/12 p (1954) der Chemischen Fabrik Promonta G. m. b. H., Hamburg, berichtet.

[1] *O. Hromatka, O. Kraupp* und *L. Stentzel*, Mh. Chem. 85, 1208 (1954).

Alkoholyse unter Bildung von N-Methyl-N′-(diphenyl-äthoxy-acetyl)-piperazin und N-Methyl-N′-(diphenyl-n-propoxy-acetyl)-piperazin erfolgt.

Wird N-Methyl-N′-(diphenyl-chlor-acetyl)-piperazin-hydrochlorid in methanolischer Lösung mit Natriummethylat erhitzt, so tritt kein Austausch von Cl gegen OCH_3, sondern Reduktion ein und es entsteht die bereits in der I. Mitteilung erwähnte Verbindung N-Methyl-N′-(diphenyl-acetyl)-piperazin. Beim Behandeln von N-Methyl-N′-diphenyl-chlor-acetylpiperazin-hydrochlorid mit siedendem Wasser oder mit kalten Basen wird das bewegliche Chlor unter Bildung von N-Methyl-N′-diphenyl-oxy-acetyl-piperazin durch OH ersetzt und es lassen sich so leicht die Piperazide der Benzilsäure herstellen. Analoge Reaktionen wurden auch mit Monoäthylpiperazin durchgeführt und dabei N-Äthyl-N′-diphenyl-oxy-acetylpiperazin und N-Äthyl-N′-diphenyl-äthoxy-acetyl-piperazin gewonnen.

Wir interessierten uns nun weiter dafür, wie sich Substitution in den Benzolkernen der Benzilsäurekomponente pharmakodynamisch auswirkt. Zu diesem Zwecke wurde das bisher unbekannte o,o′-Dichlor-diphenyl-chloracetylchlorid aus der o,o′-Dichlorbenzilsäure mit Phosphorpentachlorid hergestellt. Das Säurechlorid lieferte mit Monomethyl-piperazin das Hydrochlorid des N-Methyl-N′-o,o′-dichlor-diphenyl-chlor-acetyl-piperazins, aus dem durch Hydrolyse N-Methyl-N′-o,o′-dichlor-diphenyl-oxyacetyl-piperazin und durch Alkoholyse N-Methyl-N′-o,o′-dichlor-diphenyl-methoxyacetyl-piperazin und das entsprechende Äthoxy-derivat hergestellt wurden. Es wurde versucht, aus Anisilsäure mit PCl_5 das noch nicht in der Literatur beschriebene p,p′-Dimethoxy-diphenyl-chloracetylchlorid zu gewinnen und dieses mit Monomethyl-piperazin umzusetzen. Das nur als Rohprodukt erhaltene N-Methyl-N′-(p,p′-dimethoxy-diphenyl-chloracetyl)-piperazin-hydrochlorid ist aber sehr unbeständig und spaltet leicht Anisilsäure ab. Es wurde daher davon abgesehen, die Verbindung pharmakologisch zu untersuchen und in

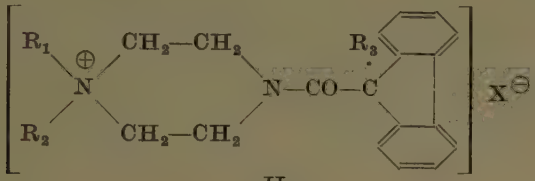


I

weitere Derivate zu überführen. Von einigen der bisher beschriebenen Derivate wurden die Basen mit Halogenalkyl in die quartären Salze verwandelt. Wir können somit die hergestellten Verbindungen durch die allgemeine Formel I charakterisieren, in der $R_1 = CH_3$, C_2H_5; $R_2 = H$,

CH_3, C_2H_5; $R_3 = Cl$, OH, OCH_3, OC_2H_5, O-n-C_3H_7; $R_4 = H$, Cl; $R_5 = H$, OCH_3 bedeuten.

Endlich stellten wir aus Monomethylpiperazin und 9-Chlorfluorencarbonsäure-(9)-chlorid die Verbindungen der allgemeinen Formel II her, in der die Reste $R_1 = CH_3$, C_2H_5; $R_2 = H$, CH_3 und $R_3 = Cl$, OH, OCH_3 und OC_2H_5 bedeuten.



II

Die leichte Reduzierbarkeit der Oxygruppe ist auch bei den Derivaten der Oxyfluorencarbonsäure vorhanden. So wurde beispielsweise beim Rückflußkochen von N-Äthyl-N'-(diphenylen-oxyacetyl)-piperazin mit Methyljodid in Acetonlösung unter Reduktion das Jodmethylat des N-Äthyl-N'-(diphenylenacetyl)-piperazins erhalten.

Die vorläufige pharmakologische Überprüfung einiger oben beschriebener Verbindungen wurde von Dr. Dr. *O. Kraupp* am Pharmakologischen Institut der Universität Wien (Vorstand Prof. Dr. *F. Brücke*) ausgeführt. Für eine weitere Untersuchung haben wir Herrn Prof. Dr. *O. Nieschulz*, dem Leiter der Pharmakologischen Abteilung der Chemischen Fabrik Promonta G. m. b. H. bestens zu danken.

Experimenteller Teil.

Sämtliche Schmelzpunkte wurden nach *Kofler* bestimmt.

N-Methyl-N'-(diphenyl-oxyacetyl)-piperazin.

Base: 1,15 g Monomethyl-piperazin in 50 ml Benzol wurden mit 2,9 g Diphenylchloressigsäurechlorid in 70 ml Benzol langsam versetzt. Unter Erwärmung fiel das Hydrochlorid des N-Methyl-N'-(diphenyl-chloracetyl)-piperazins aus, das nach 5 Stdn. abgesaugt, in Wasser gelöst und am Wasserbad zur Trockene gedampft wurde. Der Rückstand wurde in Wasser gelöst und mit Sodalösung gefällt. Die krist. Base wurde 3mal aus Aceton umkristallisiert. Schmp. 185°. Ausbeute 2,9 g (72% d. Th.).

$C_{19}H_{22}O_2N_2$. Ber. C 73,52, H 7,15. Gef. C 73,40, 73,72, H 7,10, 7,15.

Hydrochlorid: Base in verd. Salzsäure lösen, eindampfen und aus wenig Wasser umkristallisieren. Nadeln, Zersp. 257 bis 258°.

$C_{19}H_{22}O_2N_2 \cdot HCl$. Ber. C 65,79, H 6,68, Cl 10,22.
Gef. C 65,61, 65,44, H 6,83, 6,74, Cl 9,98, 10,09.

Jodmethylat: 0,78 g Base, 0,2 ml Jodmethyl und 50 ml Aceton $^1/_2$ Std. rückflußkochen. Beim Erkalten feine Nadeln. Zersp. 272 bis 273°. Ausbeute 0,8 g (71% d. Th.).

N-Methyl-N'-(diphenylchloracetyl)-piperazin.

Hydrochlorid: Außer der oben zum Zwischenprodukt führenden Umsetzung in Benzol kann auch 1,0 g Monomethylpiperazin in 10 ml Isobutanol gelöst und portionenweise mit 2,6 g Diphenylchloressigsäurechlorid versetzt werden. Nach 2 Stdn. Rückflußkochen beim Kühlen farblose Nadeln. 3mal aus Isobutanol umkristallisiert. Zersp. 230°, Ausbeute 1,75 g (49% d. Th.).

$C_{19}H_{21}ON_2Cl \cdot HCl$. Ber. C 62,46, H 6,07, Cl 19,41.
Gef. C 62,14, H 6,06, Cl 19,07.

N-Methyl-N'-(diphenyläthoxy-acetyl)-piperazin.

Hydrochlorid: 1,8 g Monomethylpiperazin in 20 ml absol. Äthanol portionenweise mit 4,6 g Diphenylchloressigsäurechlorid versetzt und 2 Stdn. rückflußgekocht. Beim Erkalten farblose Nadeln, die aus absol. Äthanol 4mal umkristallisiert wurden. Zersp. 226°. Ausbeute 3,9 g (61% d. Th.).

$C_{21}H_{26}O_2N_2 \cdot HCl$. Ber. C 67,27, H 7,26, N 7,47, Cl 9,46.
Gef. C 67,71, 67,65, H 6,83, 6,79, N 7,74, 7,72, Cl 9,85, 9,79.

N-Methyl-N'-(diphenyl-n-propoxy-acetyl)-piperazin.

Hydrochlorid: 0,8 g Monomethylpiperazin in 10 ml wasserfreiem n-Propanol mit 2,1 g Diphenylchloressigsäurechlorid portionenweise versetzt und 2 Stdn. rückflußgekocht. Nach dem Erkalten ausgefallenes Hydrochlorid 5mal aus n-Propanol umkristallisiert. Zersp. 240 bis 241°. Ausbeute 1,6 g (35% d. Th.).

$C_{22}H_{28}O_2N_2 \cdot HCl$. Ber. C 67,93, H 7,52, Cl 9,12.
Gef. C 67,47, 67,28, H 7,30, 7,46, Cl 9,37, 9,42.

N-Äthyl-N'-(diphenyl-oxy-acetyl)-piperazin.

Base: 1,35 g Monoäthylpiperazin in 30 ml Benzol mit 3,15 g Diphenylchloressigsäurechlorid in 30 ml Benzol versetzt. Ausgefallenes Hydrochlorid abgesaugt, in Wasser gelöst und mit gesättigter Sodalösung versetzt. Die gefällte Base ausgeäthert und nach Eindampfen 3mal aus Petroläther umkristallisiert. Schmp. 133 bis 134°. Ausbeute 1,3 g (30% d. Th.).

$C_{20}H_{24}O_2N_2$. Ber. C 74,04, H 7,46. Gef. C 74,38, 74,43, H 7,50, 7,58.

Hydrochlorid: Base in wenig heißem Essigester gelöst, mit 0,5 ml konz. Salzsäure versetzt. Hydrochlorid kristallisiert beim Abkühlen und wird aus mit etwas HCl angesäuertem Alkohol-Essigester umkristallisiert. Nadeln. Zersp. 265°.

$C_{20}H_{24}O_2N_2 \cdot HCl$. Ber. C 66,56, H 6,98, Cl 9,83.
Gef. C 66,61, 66,50, H 6,95, 7,04, Cl 10,31, 10,33.

N-Äthyl-N'-(diphenyl-äthoxy-acetyl)-piperazin.

Hydrochlorid: 0,8 g Monoäthylpiperazin in 20 ml absol. Äthanol portionenweise mit 1,7 g Diphenylchloressigsäurechlorid versetzt und 2 Stdn. rück-

flußgekocht. Nach Erkalten farblose Nadeln, die 5mal aus absol. Äthanol umkristallisiert wurden. Schmp. 208°. Ausbeute 0,4 g (16% d. Th.).

$C_{22}H_{28}O_2N_2 \cdot HCl$. Ber. C 67,93, H 7,52, N 7,20, Cl 9,12.
Gef. C 67,22, H 7,50, N 7,22, Cl 9,05.

o,o'-Dichlor-diphenyl-chloracetylchlorid.

6,85 g o,o'-Dichlorbenzilsäure in 20 ml Chloroform suspendiert und unter Eiskühlung mit 12,0 g PCl_5 langsam versetzt. Nach 1 Std. Stehen bei Zimmertemp. hat die Reaktion nachgelassen und es wird bis zum Ende der HCl-Entwicklung unter Rückfluß erhitzt. Die klare Lösung wird im Vak. eingedampft, der Rückstand mit Äther in ein Kugelrohr gebracht und bei 0,02 Torr und 125 bis 135° Luftbadtemp. destilliert. Farbloses Öl, 6 g (78,2% d. Th.), kristallisiert nach längerem Stehen und wird aus absol. Äther umkristallisiert. Schmp. 107 bis 108°. Ziemlich beständig gegen kaltes Wasser.

N-Methyl-N'-(o,o'-dichlor-diphenyl-chloracetyl)-piperazin.

Hydrochlorid: 1,3 g Monomethylpiperazin in 10 ml Äther mit 4,3 g o,o'-Dichlor-diphenyl-chloracetylchlorid in 20 ml Benzol versetzt. Nach 24 Stdn. gebildete Kristalle abgesaugt. Ausbeute 4,2 g (75% d. Th.). Zersp. 160 bis 164°. Ziemlich schwer löslich in Wasser.

N-Methyl-N'-(o,o'-dichlor-diphenyl-oxy-acetyl)-piperazin.

Base: Aus 1,1 g N-Methyl-N'-(o,o'-dichlor-diphenyl-chloracetyl)-piperazinhydrochlorid durch öfteres Eindampfen mit je 250 ml Wasser. Zuletzt wird die konz. Lösung klar filtriert und mit Sodalösung gefällt. Fällung absaugen, trocknen, in Äther lösen, mit Na_2SO_4 trocknen und eindampfen. 0,4 g hellgelbes Öl (41,5% d. Th.).

Die Base kristallisiert nach langem Stehen der Acetonlösung im Eisschrank und schmilzt bei 116 bis 117°.

Rascher gelingt die Reinigung durch Destillation des Öles im Kugelrohr bei 0,003 Torr. Nach einem ab 135° Luftbadtemp. übergehenden geringen Vorlauf siedet die Hauptmenge bei 160 bis 170° Luftbadtemp.; das glasig erstarrte Destillat wird aus Petroläther umkristallisiert. Schmp. 116 bis 117°.

Zur Analyse bei 54° und 9 Torr über P_2O_5 getrocknet.

$C_{19}H_{20}O_2N_2Cl_2$. Ber. C 60,16, H 5,31, N 7,39.
Gef. C 60,03, H 5,38, N 7,43.

Hydrochlorid: Aus der Ätherlösung der Base mit alkohol. HCl und umkristallisieren aus Methanol + Äther. Schmp. 264 bis 265,5°.

Pikrat: Aus der Ätherlösung der Base mit heißer alkohol. Pikrinsäurelösung. Nach längerem Stehen Nadeln. Umkristallisiert aus einem Gemisch von Äthanol + Aceton (1 + 1), Schmp. 210,5 bis 211° nach Wasserabspaltung ab 110° und Umwandlung mit langsamer Rekristallisation ab 145°. Kristallwasser mit *Koflers* Paraffinmethode nachgewiesen.

Zur Analyse bei 78° und 9 Torr über P_2O_5 getrocknet.

$C_{19}H_{20}O_2N_2Cl_2 \cdot C_6H_3O_7N_3 \cdot H_2O$. Ber. C 47,93, H 4,02. Gef. C 48,18, H 4,18.

Jodmethylat: Base mit Jodmethyl in Ätherlösung rückflußkochen und Jodmethylat aus absol. Äthanol und Äther umkristallisieren. Enthält nach

Koflers Paraffinmethode Kristallwasser. Schwer löslich in Wasser. Sehr breites Zersetzungsintervall 160 bis 210°.

Zur Analyse bei 78° und 9 Torr über P_2O_5 getrocknet.

$C_{19}H_{20}O_2N_2Cl_2 \cdot CH_3J \cdot H_2O$. Ber. J 23,54. Gef. J 23,49.

N-Methyl-N'-(o,o'-dichlor-diphenyl-äthoxy-acetyl)-piperazin.

Base: 1,5 g N-Methyl-N'-(o,o'-dichlor-diphenyl-chlor-acetyl)-piperazinhydrochlorid mit 50 ml absol. Äthanol 24 Stdn. unter Ausschluß von Feuchtigkeit rückflußkochen. Zunächst Braunfärbung der Lösung, später wieder heller. Langsame Auflösung des Hydrochlorids.

Nach dem Eindampfen auf 5 ml, Verdünnen mit 5 ml Wasser und Zugabe von 20 ml gesättigter Sodalösung wurde die Base mit Äther extrahiert, mit Natriumsulfat getrocknet und aus einem Kugelrohr bei 0,01 Torr destilliert. Luftbadtemp. 125 bis 135°: geringer Vorlauf; 145 bis 155°: Hauptmenge, farbloses Öl; ungefähr 25% nicht destillierbares Zersetzungsprodukt. Das ölige Destillat kristallisiert in Ätherlösung. Schmp. 156 bis 159° nach Sublimation ab 135°.

Zur Analyse bei 78° und 9 Torr über P_2O_5 getrocknet.

$C_{21}H_{24}O_2N_2Cl_2$. Ber. C 61,92, H 5,94.
Gef. C 61,97, 62,06, H 6,04, 6,04.

Jodmethylat: Durch Rückflußkochen der Base mit Jodmethyl in Ätherlösung unter Feuchtigkeitsausschluß. Amorphe Abscheidung wird abgesaugt und mehrmals aus Aceton, dem einige Tropfen Methanol und viel Äther zugefügt wurden, umkristallisiert. Schmp. 202 bis 203° nach Sintern bei 198°. Farblose Kristalle, beim Aufbewahren dunkelgelb.

Zur Analyse bei 62° und 9 Torr über P_2O_5 getrocknet; enthält trotzdem nach *Koflers* Paraffinmethode erkennbares Kristallwasser.

$C_{21}H_{24}O_2N_2Cl_2 \cdot CH_3J \cdot H_2O$. Ber. J 22,37. Gef. J 22,30, 22,28.

N-Methyl-N'-(o,o'-dichlor-diphenyl-methoxy-acetyl)-piperazin.

Base: Herstellung analog der oben beschriebenen Äthoxyverbindung durch Erhitzen mit Methanol. Base destilliert aus einem Kugelrohr bei 0,01 Torr und der Luftbadtemp. 165 bis 175° als farbloses Öl, das in Ätherlösung Kristalle vom Schmp. 134 bis 137° liefert.

Zur Analyse bei 75° und 9 Torr über P_2O_5 getrocknet.

$C_{20}H_{22}O_2N_2Cl_2$. Ber. C 61,07, H 5,64. Gef. C 61,00, 61,10, H 5,60, 5,77.

Jodmethylat: Analog zur Äthoxyverbindung bereitet; anfangs ölig, nach Ätherzugabe kristallisiert. Aus Aceton + wenig Methanol + viel Äther umkristallisiert. Schmp. 262 bis 264° nach Umwandlung ab 150°.

Zur Analyse bei 62° und 9 Torr über P_2O_5 getrocknet. Nach *Koflers* Paraffinmethode Kristallwassergehalt nachgewiesen.

$C_{20}H_{22}O_2N_2Cl_2 \cdot CH_3J \cdot H_2O$. Ber. J 22,94. Gef. J 23,06.

N-Methyl-N'-(diphenylen-chloracetyl)-piperazin.

Hydrochlorid: 1,0 g Monomethylpiperazin in 30 ml Benzol mit 2,62 g 9-Chlorfluorencarbonsäure-(9)-chlorid in 20 ml Benzol versetzt; krist. Fällung nach einigen Stdn. absaugen, in kaltem Alkohol lösen und mit Aceton fällen. Das Hydrochlorid des N-Methyl-N'-(diphenylen-chloracetyl-piperazins schmilzt

in der Schmelzpunktskapillare u. Zers. bei 208 bis 210°, während nach *Kofler* eine allmähliche Zersetzung bis 285° beobachtet wird. Ausbeute 3,3 g (91,7% d. Th.).

N-Methyl-N'-(diphenylen-oxymethyl)-piperazin.

Hydrochlorid: 0,8 g N-Methyl-N'-(diphenylen-chloracetyl)-piperazin-hydrochlorid wurden mehrmals mit je 5 ml Wasser am Wasserbad zur Trockne gedampft, bis kein HCl-Geruch wahrzunehmen war. Der ölige Rückstand kristallisierte durch Zusatz von Aceton und wurde aus Alkohol umkristallisiert. Ausbeute 0,7 g (92,0% d. Th.). Schmp. 234,5 bis 238°.

Zur Analyse bei 78° und 9 Torr über P_2O_5 getrocknet.

$C_{19}H_{20}O_2N_2 \cdot HCl$. Ber. C 66,17, H 6,13. Gef. C 66,12, 65,96, H 6,18, 6,05.

Base: Kristalle beim Versetzen der Hydrochloridlösung mit Sodalösung. Nach Sublimation bei 165° Ölbadtemp. und 0,02 Torr Kristalle vom Schmp. 181 bis 181,5°.

$C_{19}H_{20}O_2N_2$. Ber. C 73,98, H 6,54, N 9,09. Gef. C 73,76, H 6,24, N 8,94.

Jodmethylat: 0,7 g Base mit Jodmethyl in Acetonlösung unter Feuchtigkeitsausschluß rückflußkochen und im Vak. eindampfen. Öl kristallisiert bei Zusatz von Äther im Eisschrank. Aus 5 ml Methanol umkristallisiert. Schmp. 282 bis 283,5°.

Zur Analyse bei 78° und 9 Torr über P_2O_5 getrocknet.

$C_{19}H_{20}O_2N_2 \cdot CH_3J$. Ber. J 28,19. Gef. J 28,29, 28,32.

N-Methyl-N'-(diphenylen-methoxy-acetyl)-piperazin.

Base: 2,0 g N-Methyl-N'-(diphenylen-chloracetyl)-piperazin-hydrochlorid mit 50 ml absol. Methanol 20 Stdn. rückflußkochen und anschließend im Vak. auf 5 ml eindampfen. Das Hydrochlorid des entstandenen N-Methyl-N'-(diphenylen-methoxyacetyl)-piperazins ist sehr empfindlich. Es wurde daher auf seine Reindarstellung verzichtet und nach Zugabe von 10 ml Wasser und 5 ml gesättigter Sodalösung die Base im Scheidetrichter mit Äther extrahiert und der Ätherrückstand im Kugelrohr bei 130 bis 160° Luftbadtemp. und 0,02 Torr als hellgelbes Öl destilliert. Ausbeute 1,1 g (62% d. Th.). Später sublimiert bei Luftbadtemp. 160 bis 185° N-Methyl-N'-(diphenylen-oxy-acetyl)-piperazin, das als Nebenprodukt in geringer Menge entstanden war.

Das N-Methyl-N'-(diphenylen-methoxyacetyl)-piperazin wird aus verd. Alkohol umkristallisiert. Schmp. 132,5 bis 134°.

Zur Analyse bei 54° und 0,1 Torr über P_2O_5 getrocknet.

$C_{20}H_{22}O_2N_2$. Ber. C 74,49, H 6,88, N 8,69. Gef. C 74,24, H 6,75, N 8,58.

Jodmethylat: Base mit Methyljodid in Äther rückflußkochen. Salz aus Methanol + Aceton umkristallisieren. Bei 120° Abspaltung von Kristallwasser, bei 160 bis 165° Umwandlung, bei 240 bis 243° Zersp.

Zur Analyse bei 78° und 9 Torr über P_2O_5 getrocknet. Kristallwasser nach *Koflers* Paraffinmethode nachgewiesen.

$C_{20}H_{22}O_2N_2 \cdot CH_3J \cdot 3\,H_2O$. Ber. J 24,49. Gef. J 24,65, 24,69.

N-Methyl-N'-(diphenylen-äthoxyacetyl)-piperazin.

Base: 2,0 g N-Methyl-N'-(diphenylen-chloracetyl)-piperazin-hydrochlorid mit 50 ml absol. Äthanol 20 Stdn. rückflußkochen, im Vak. auf 5 ml ein-

dampfen. Das Hydrochlorid der entstandenen Äthoxyverbindung läßt sich zwar durch Äther ausfällen, Zersp. 227 bis 233°, doch ist die Verbindung bereits beim Trocknen in Hochvak. unbeständig. Folglich analog der Herstellung der analogen Methoxyverbindung in die Base verwandelt, die bei 0,02 Torr aus Kugelrohr bei Luftbadtemp. 130 bis 155° als gelbes Öl destilliert, das nicht kristallisiert. Geringer Vorlauf; Nachlauf ist N-Methyl-N′-(diphenylen-oxyacetyl)-piperazin.

Pikrat: Base gibt mit Pikrinsäure in Ätherlösung anfangs ölige, später kristall. Fällung; aus Aceton umkristallisiert, Schmp. 181 bis 183°.

Zur Analyse bei 78° und 0,1 Torr über P_2O_5 getrocknet.

$C_{21}H_{24}O_2N_2 \cdot C_6H_3O_7N_3$. Ber. C 57,34, H 4,81.
Gef. C 57,22, 57,43, H 4,87, 4,96.

Jodmethylat: Base mit Jodmethyl in Ätherlösung rückflußkochen. Salz aus absol. Äthanol + Aceton umkristallisiert, bis zum Schmp. der nach *Kofler*s Paraffinmethode Kristallwasser enthaltenden Verbindung 159 bis 162°.

Zur Analyse bei 78° und 9 Torr über P_2O_5 getrocknet.

$C_{20}H_{24}O_2N_2 \cdot CH_3J \cdot 3\,H_2O$. Ber. J 23,84. Gef. J 23,92, 23,96.

N-Äthyl-N′-(diphenylen-chloracetyl)-piperazin.

Hydrochlorid: Kristallisiert beim *langsamen* Zusammenbringen von Benzollösungen von 2,4 g 9-Chlor-fluorencarbonsäure-(9)-chlorid und 1,05 g Monoäthylpiperazin. Ausbeute 2,75 g (81% d. Th.).

N-Äthyl-N′-(diphenylen-oxy-acetyl)-piperazin.

1,9 g rohes N-Äthyl-N′-(diphenylen-chloracetyl)-piperazin-hydrochlorid in 200 ml heißem Wasser gelöst, am Wasserbad zur Trockene gedampft und der Vorgang mit 100 ml Wasser wiederholt. In wäßr. Lösung mit Soda die kristallisierte Base fällen. Schmilzt als Rohprodukt bei 134 bis 140° und wird durch Lösen in Äther, Filtration und Destillation im Kugelrohr bei 0,003 Torr gereinigt. Nach geringem Vorlauf destilliert bei Luftbadtemp. 155 bis 165° ein farbloses Öl, das aus Äther umkristallisiert wurde. Plättchen, Schmp. 141 bis 142,5°.

Zur Analyse bei 78° und 9 Torr über P_2O_5 getrocknet.

$C_{20}H_{22}O_2N_2$. Ber. C 74,50, H 6,88. Gef. C 74,77, 74,78, H 6,85, 6,77.

N-Äthyl-N′-(diphenylen-acetyl)-piperazin-jodmethylat.

1,5 g N-Äthyl-N′-(diphenylen-oxyacetyl)-piperazin wurden in möglichst wenig Aceton gelöst und mit 1,32 g Jodmethyl 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Zugabe von weiteren 1,32 g Jodmethyl wurde die Mischung über Nacht im Eisschrank stehen gelassen. Die abgeschiedenen Kristalle — 1,0 g — wurden aus Methanol umkristallisiert. Zersp. 168°.

Zur Analyse bei 78° und 9 Torr über P_2O_5 getrocknet.

$C_{20}H_{22}ON_2 \cdot CH_3J$. Ber. C 56,38, H 5,63, J 28,36.
Gef. C 56,54, H 5,69, J 28,37, 28,49.

Sämtliche Analysen wurden von Herrn Dr. *H. Wagner* im Mikroanalytischen Laboratorium des I. Chemischen Universitätslaboratoriums ausgeführt.

Polyamino-Polycarbonsäuren. I. Über ein „Polyphenylalanin" auf Polystyrolbasis.

Von

K. Schlögl und H. Fabitschowitz.

Mit 1 Abbildung.

Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

(Eingelangt am 17. September 1954.)

Durch Chlormethylierung einer Polystyrolfraktion vom mittleren Molgewicht zirka 500000, Umsetzung des Polychlormethylstyrols (II) mit Kalium-Formaminomalonester und saure decarboxylierende Verseifung des Polyformaminomalonesters (III) konnte eine Poly-α-aminopolycarbonsäure erhalten werden, die ihrer Struktur nach als „Polyphenylalanin" mit dem Grundgerüst des Polystyrols anzusprechen ist.

Es ist dies unseres Wissens der erste derartige synthetische Polyelektrolyt mit Ampholyteigenschaften auf Kunststoffbasis.

Als Modellsubstanzen wurden die ersten beiden Glieder der polymerhomologen Reihe, die Monoamino-monocarbonsäure β-(p-Äthylphenyl)-alanin (V), die Diamino-dicarbonsäure 1,3-Di-[β-(p-phenylen)-alanin]-butan (VI) sowie auch die Triamino-tricarbonsäure 1,2,3-Tri-[β-(p-phenylen)-alanin]-propan (VII) dargestellt und ihre UV-Absorptionsspektren aufgenommen.

Hochmolekulare synthetische Polyelektrolyte[1] beanspruchen in steigendem Maße das Interesse von Forschung und Technik. Abgesehen von der überragenden Bedeutung der synthetischen Ionenaustauscher haben Polyelektrolyte sowohl auf Kunststoffbasis — wie etwa Polyacrylsäure oder Polyvinylamin — als auch auf Polypeptidbasis[2] — wie etwa Polylysin, Polyglutamin- und Asparaginsäure — stärkste Beachtung von biochemischer und physikochemischer Seite gefunden[1]. Es sei hier nur an die Ausfällung von Bakterien durch Polylysin infolge Salzbildung

[1] *A. Katchalsky*, Endeavour **12**, 90 (1953).
[2] *E. Katchalski*, Adv. Prot. Chem. **6**, 123 (1951).

der sauren Bakterienhülle mit dem basischen Polypeptid, an die Studien der Chemomechanik[1, 3] polyelektrolytischer Systeme im Vergleich zur Muskelkontraktion[3] und als erste praktische Anwendung an die Verwendung von löslichen Salzen der Polyacryl- und Methacrylsäure als Krümelbildner zur Bodenlockerung erinnert.

Besonders interessant mußten nach dem Gesagten auch ampholytische Polyelektrolyte sein, die also in einem Makromolekül eine große Zahl freier Carboxyl- und Aminogruppen in äquivalentem Verhältnis enthalten. Von solchen Polyamino-polycarbonsäuren — wie wir solche Ampholyte nennen wollen (der Ausdruck Polyaminosäuren soll nach dem Gebrauch durch *Katchalski*[2] für synthetische Polypeptide reserviert bleiben) — wurden bisher unseres Wissens nur 2 Verbindungen, und zwar auf Polypeptidbasis beschrieben. *Tani* und Mitarbeiter[4] hatten ein Copolymeres aus Lysin und Glutaminsäure und ein dreidimensional vernetztes Copolymeres aus Lysin, Glutaminsäure und Cystin durch Copolymerisation der entsprechenden α-Amino-N-carbonsäureanhydride dargestellt.

Versuche von *M. Frankel* und *M. E. Reichmann*[5] einerseits und *R. Adams* und Mitarbeitern[6] anderseits, eine Polyaminoacrylsäure darzustellen, waren an der Schwierigkeit gescheitert, daß sich die zum Schutz der Aminogruppe im Monomeren verwendeten Carbobenzoxy-, Carboäthoxy-, Formyl- und Acetylgruppen nach erfolgter Polymerisation nicht wieder abspalten ließen.

Unser Ziel war es, hochmolekulare Polyamino-polycarbonsäuren sowohl auf Kunststoff- als auch auf Polypeptidbasis darzustellen und in der vorliegenden Arbeit soll über die Synthese einer solchen Verbindung auf Polystyrolgrundlage berichtet werden, während die Darstellung von Polyamino-polycarbonsäuren auf Polypeptidbasis mit periodischer Anordnung der Carboxyl- und Aminogruppen Gegenstand einer folgenden Mitteilung sein wird.

Die Synthese der Polystyrol-polyamino-polycarbonsäure (IV), die also ein „Polyphenylalanin" darstellt, dessen Phenylreste in p-Stellung durch eine Polyäthylenkette verknüpft sind, gelang auf folgendem Weg:

Das Polystyrol[7] (I) wurde durch Fraktionieren aus Toluol-Äthanol gereinigt und die Hauptfraktion zur weiteren Umsetzung verwendet. Die Grundviskosität dieser Fraktion war in Toluol bei 20° zu $[\eta] = 0{,}18$ bestimmt worden, woraus sich nach der Grundviskosität-Molekular-

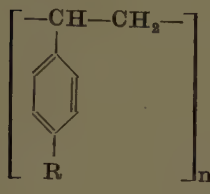
[3] *W. Kuhn*, Exper. **5**, 318 (1949). — *W. Kuhn* und Mitarb., Nature **165**, 514 (1950).

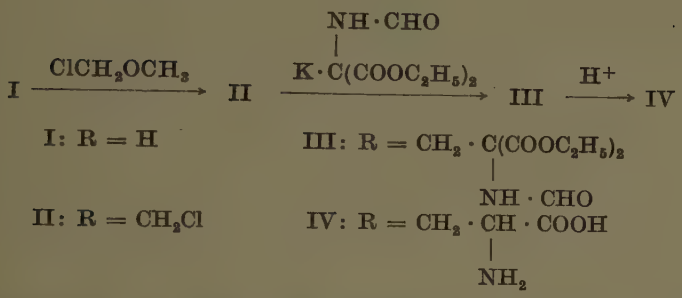
[4] *S. Akabori, H. Tani* und *J. Noguchi*, Nature **167**, 159 (1951). — *H. Tani, H. Yuki, S. Sakakibara* und *T. Taki*, J. Amer. Chem. Soc. **75**, 3042 (1953).

[5] J. Chem. Soc. London **1952**, 289.

[6] *R. Adams, J. L. Johnson* und *B. Englund*, J. Amer. Chem. Soc. **72**, 5080 (1950).

[7] Für die Überlassung sind wir Herrn Prof. Dr. *J. W. Breitenbach* zu großem Dank verpflichtet.





gewichtsbeziehung von *Frank* und *Breitenbach*[8] ein mittleres Molekulargewicht von etwa 500000 berechnete (n ~ 5000).

Die Chlormethylierung des so gereinigten Polystyrols erfolgte nach *G. D. Jones*[9] mit Chlormethyläther und $ZnCl_2$. Wurde $SnCl_4$ als Kondensationsmittel verwendet, dann erhielten wir entsprechend den Angaben von *Jones* nur mehr ein unlösliches Gel, was auf weitgehende Vernetzung der Polystyrolketten durch Methylenbrücken zurückzuführen ist. Auch bei der Umsetzung mit $ZnCl_2$ ist zu lange Reaktionsdauer zu vermeiden, da dann zwar Polychlormethylstyrole mit höherem Chlorgehalt erhalten werden, die aber — auch wieder infolge Vernetzung — weitgehend unlöslich und daher für die weitere Umsetzung nicht mehr geeignet sind. Im Optimalfall konnten wir nach 6stündiger Umsetzung ein Produkt vom Chlorgehalt 19,36% (78%ige Umsetzung) gewinnen, das durch Gießen in Methanol ausgefällt, durch Umfällen aus Dioxan-Wasser gereinigt und chloridfrei erhalten worden war und kurz nach der Darstellung in Dioxan, Tetrahydrofuran und Dimethylformamid nach vorangehender Quellung glatt löslich war, während es in Toluol nur mehr quoll. Nach längerer Lagerung verschlechtern sich die Löslichkeitseigenschaften zusehends. Vielleicht tritt dabei eine weitergehende Quervernetzung ein. Schon im frisch dargestellten Polychlormethylprodukt sind einzelne Phenylgruppen höchstwahrscheinlich durch Methylenbrücken verknüpft; dies geht auch aus der starken Viskositätszunahme der Chlormethylätherlösung während der Umsetzung hervor.

Zur Überführung in den „Polyformaminomalonester" (III) wurde die Lösung von II in Dimethylformamid mit dem K-Salz des Form-

[8] *H. P. Frank* und *J. W. Breitenbach*, Mh. Chem. 81, 570 (1950).
[9] Ind. Eng. Chem. 44, 2686 (1952).

aminomalonesters mehrere Stunden erhitzt und das Reaktionsprodukt durch Ausfällen mit Wasser erhalten. Die wäßrige Lösung zeigte stark positive Cl^--Reaktion. Nach dem Trocknen handelte es sich bei III um ein helles sprödes Produkt, das sich gut pulvern ließ, weitgehend unlöslich war und kein Chlor mehr enthielt. Aus der Gewichtszunahme und den Analysenwerten (Äthoxyl, Stickstoff) ließ sich ableiten, daß etwa 80%ige Umsetzung (von II nach III) stattgefunden hatte, das heißt, daß also bei III ein Produkt vorlag, in dem etwa 60% der Phenylreste durch den Formylaminomalonesterrest substituiert waren. Demnach hätte der Polymalonester (III) aber noch etwa 3% Chlor enthalten müssen. Da aber auch beim Polychlormethylprodukt (II) beim bloßen Erhitzen mit Dimethylformamid ein Chlorverlust von 5% eintrat (von 19,36 auf 14,53%), wird der fehlende Chlorbetrag erklärlich.

Daß eine Umsetzung mit Kalium-Formaminomalonester in Dimethylformamid möglich ist, konnten wir im Modellversuch durch die Synthese des p-Äthylphenylalanins (V) aus p-Äthyl-benzylbromid und Kaliumformaminomalonester in Dimethylformamid zeigen. Diese Aminosäure, die schon von *Gagnon* und Mitarbeitern[10] auf relativ umständlichem Weg in nur 17%iger Ausbeute erhalten worden war, konnten wir auch noch in der üblichen Weise durch Umsetzung von Na-Formaminomalonester mit p-Äthyl-benzylbromid in Äthanol und saure Verseifung des substituierten Malonesters in guter Ausbeute darstellen.

Die letzte Stufe zur Synthese der gewünschten Polyamino-polycarbonsäure (IV) bestand in der Verseifung und Decarboxylierung von III. Da aber — wie erwähnt — III in praktisch allen Lösungsmitteln unlöslich war, waren wir auf die Verseifung im heterogenen Medium angewiesen. Diese ließ sich verhältnismäßig glatt durch 12stündiges Kochen mit Schwefelsäure (1 : 5) erreichen, wobei das anfänglich sandige Pulver unter lebhaftem Schäumen quoll. Versuche, die Verseifung quantitativ durch Messung des bei der gleichzeitigen Decarboxylierung entstandenen CO_2 zu verfolgen, schlugen fehl. Die gefundene CO_2-Menge war immer erheblich größer (etwa 70%) als die theoretisch zu erwartende. Wohl konnte aber das Ende der Verseifung durch Feststellung der Beendigung der CO_2-Entwicklung bestimmt werden. Der Mehrgehalt an CO_2 läßt sich durch partiellen Zerfall der bei der Abspaltung der Formylgruppe gebildeten Ameisensäure erklären. Auch bei der im Testversuch durchgeführten Verseifung von reinem Formaminomalonester wurden immer übertheoretische Mengen — etwa im gleichen Maße wie bei der Verseifung von III — entbunden.

Nach der beendeten Verseifung von III wurde das gebildete Produkt

---

[10] *P. E. Gagnon, P. A. Boivin* und *H. M. Craig*, Canad. J. Chem. **29**, 70 (1951); Chem. Abstr. **45**, 8453a (1951).

(IV) durch Waschen von anhaftender Schwefelsäure befreit. Dazu sind bis zur $SO_4^=$-Freiheit des Filtrats große Mengen an Wasser erforderlich, was leicht durch die Bindung von Sulfationen an die Aminogruppen des als Austauscher wirkenden modifizierten Polystyrols (IV) erklärlich ist; diese Sulfationen sind dann wahrscheinlich infolge Hydrolyse erst nach andauerndem Waschen entfernbar. Das auf diese Weise erhaltene Produkt verbraucht in wäßriger Suspension Lauge nur sehr langsam.

Wird aber eine gewogene Menge von IV in 0,1 n NaOH suspendiert, nach 24 Stdn. filtriert und eine äquivalente Menge des Filtrats mit 0,1 n HCl zurücktitriert, so läßt sich daraus das Äquivalentgewicht zu 265 bestimmen, was in guter Übereinstimmung mit der Annahme steht, daß 60% der Phenylreste durch den Alaninrest (IV) substituiert sind. Kürzere Umsetzungszeiten mit der Lauge lieferten in wechselndem Maße höhere Äquivalentgewichtswerte. Zweifellos ist also die Bindung von Na-Ionen aus der Lauge durch die Polyamino-polycarbonsäure IV eine Zeitreaktion.

Bei den in Lauge suspendierten Proben trat immer starke Quellung ein, eine Tatsache, die aus der Ionisierung des Polymeren und die dadurch bedingte Gestaltsänderung der Kettenmoleküle verständlich wird und die auch bei der Ionisierung anderer Polyelektrolyte immer wieder als Quellung bzw. starke Viskositätszunahme (bei löslichen Polyelektrolyten) beobachtet wird[1].

Konnten so die Carboxylgruppen quantitativ bestimmt werden, ließen sich die Aminogruppen nach *van Slyke* in der von *G. Kainz*[11] modifizierten Apparatur erfassen; der gefundene Wert stimmte ebenfalls mit dem für 60%ige Substitution der Phenylgruppen berechneten sehr gut überein. Ferner konnte das Vorliegen der freien Aminogruppen auch präparativ durch Schütteln einer Suspension von IV in wäßr. Bikarbonatlösung mit einer äthanolischen Lösung von Dinitrofluorbenzol nachgewiesen werden. Das gelbe Poly-DNP-produkt entstand in einer Menge, die der erwarteten Gewichtszunahme entsprach. Auch hier konnte das Äquivalentgewicht wie beim unsubstituierten Produkt (IV) durch Suspendieren in Lauge, Filtrieren und Zurücktitrieren ermittelt werden und stimmte mit dem berechneten gut überein.

Im Zusammenhang mit der vom Polystyrol abgeleiteten Polyamino-polycarbonsäure (IV) schien es wünschenswert, auch die einfachsten Glieder der polymerhomologen Reihe (IV), nämlich die Monoamino-monocarbonsäure β-(p-Äthylphenyl)-alanin (V), sowie die Diamino-dicarbonsäure 1,3-Di-[β-(p-phenylen)-alanin]-butan (VI) darzustellen. Da die Darstellung des für die Synthese des 3. Gliedes der Reihe notwendigen Kohlenwasserstoffes 1,3,5-Triphenylhexan wenig erfolgver-

---

[11] Mikrochim. Acta [Wien] **1953**, 349.

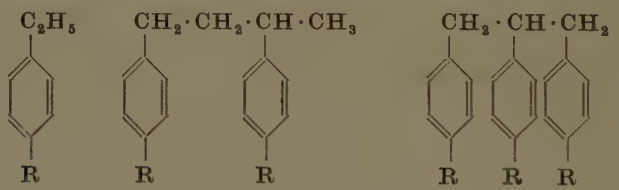
sprechend schien, wurde in Vereinfachung als Triamino-tricarbonsäure das 1,2,3-Tri-[β-(p-phenylen)-alanin]-propan (VII) dargestellt.

Bei allen drei Aminosäuren gingen wir von den entsprechenden Kohlenwasserstoffen p-Äthylbenzol, 1,3-Diphenylbutan bzw. 1,2,3-Triphenylpropan aus, die in den beiden ersten Fällen brommethyliert, im dritten Fall (analog dem Polystyrol) chlormethyliert, darauf mit K-Formaminomalonester zu den substituierten Malonestern umgesetzt und schließlich durch saure decarboxylierende Verseifung in die gewünschten Aminosäuren übergeführt wurden.

Im ersten Falle verlief — wie oben bereits erwähnt — die Darstellung des p-Äthyl-phenylalanins (V) ohne Schwierigkeiten.

Das 1,3-Diphenylbutan[12] lieferte bei der Brommethylierung mit HBr-Phosphorsäure[13] ein nicht kristallisierendes Brommethylprodukt, das den erwarteten Bromgehalt besaß. Die Umsetzung mit K-Formaminomalonester führte zu einem wieder nicht kristallinen Produkt, das roh weiter verseift wurde und eine Aminosäure ergab, die in Wasser praktisch unlöslich war und bis 340° nur braun wurde, ohne zu schmelzen.

Brommethylierung des Triphenylpropans[14] hatte zu einem Produkt geführt, das nur etwa die Hälfte des erwarteten Bromgehaltes aufwies, während Chlormethylierung mit Chlormethyläther und $ZnCl_2$ zu einem sehr zähen, jedoch noch destillierbaren Öl führte, das annähernd den richtigen Chlorgehalt besaß. Die weitere Umsetzung mit K-Formaminomalonester und anschließende Verseifung lieferte in mäßiger Ausbeute die gewünschte Aminosäure (VII).



V VI VII

$$R = -CH_2 \cdot CH(NH_2) \cdot COOH$$

Von den genannten Aminosäuren haben wir außer der Bestimmung der R_F-Werte (siehe exper. Teil) auch ihre UV-Absorptionsspektren in 0,1 n HCl aufgenommen, die in der Abb. 1 enthalten sind. Die

[12] Dargestellt nach *A. Müller* und *G. Spinosa-Stöckel*, Österr. Chem.-Ztg. **49**, 130 (1948).

[13] Nach *J. A. Goodson* und Mitarb., Brit. J. Pharmacol. **3**, 62 (1948); Chem. Abstr. **43**, 3382a (1949).

[14] Dargestellt nach *R. C. Fuson*, J. Amer. Chem. Soc. **48**, 2937 (1926).

Konzentrationen wurden nicht auf die Molekulargewichte (M), sondern auf die Äquivalentgewichte bezogen (für V: M, für VI: M/2 und für VII: M/3), so daß sich die Werte für ε jeweils auf die Absorption *eines*

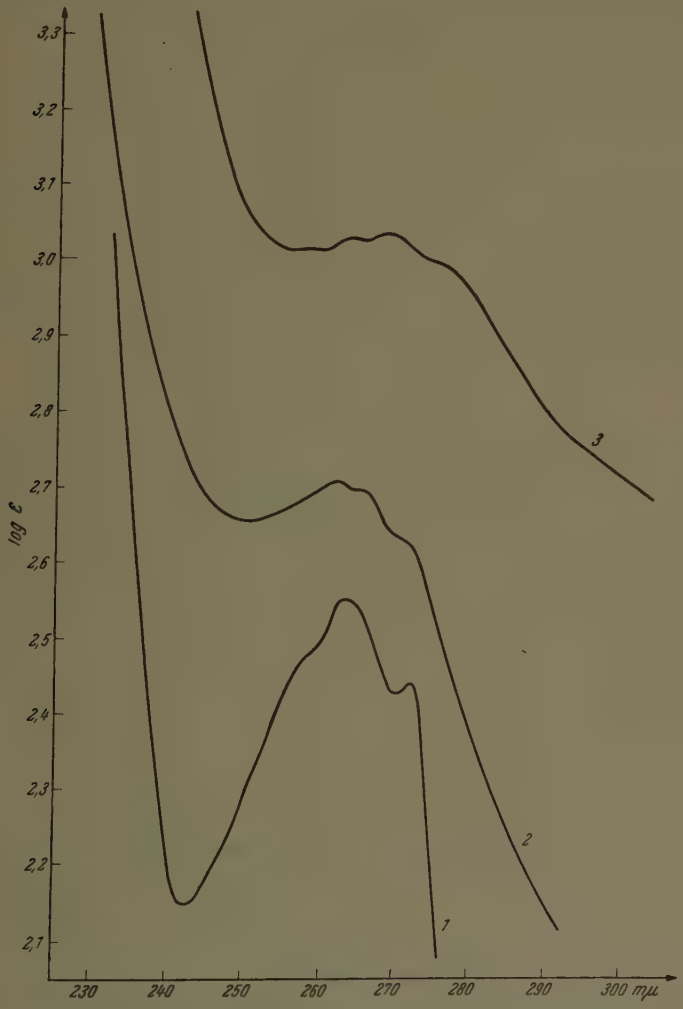


Abb. 1. UV-Spektren der Aminosäuren V—VII (aufgenommen in 0,1 n HCl mit dem *Beckman*-Spektrophotometer, Modell DU). *1* p-Äthylphenylalanin (V); *2* Di-(p-phenylen-alanin)-butan (VI); *3* Tri-(p-phenylen-alanin)-propan (VII).

Phenylen-alaninrestes beziehen. Die Maxima sind gegenüber dem Phenylalanin[15] — wie das aus den Spektren für p-substituierte Benzolkerne

[15] *G. H. Beaven* und *E. R. Holiday*, Adv. Protein Chem. 7, 319 (1952). — *F. Wessely, K. Schlögl* und *G. Korger*, Mh. Chem. 82, 671 (1951).

(etwa p-Xylol) zu erwarten war — ins längerwellige Gebiet verschoben und werden gleichzeitig mit zunehmender Häufung von Phenylenalaninresten von V nach VII verwaschen. In gleicher Richtung nimmt der log ε-Wert für die Maxima zu, die Minima verschieben sich nach längerwelligen Gebieten und verflachen zusehends. Bei V tritt auch noch bei 272 mμ deutlich das beim p-Xylol auftretende 2. Maximum in Erscheinung.

Experimenteller Teil.

Reinigung des Polystyrols (I).

40 g Polystyrol[7] wurden in 1,5 l Toluol durch 2 Tage gelöst und in die klare viskose Lösung unter kräftigem Rühren 1,5 l Äthanol in 10 gleichen Portionen eingetragen. Die Hauptmenge des Polystyrols fiel bei der Zugabe der 4. Portion aus und wurde weiter durch Waschen mit Äthanol, Lösen in 1,5 l Toluol (3 Tage) und Eintropfen der Toluollösung in 2 l Methanol gereinigt. Nach dem Trocknen[16] wog die so gereinigte Fraktion 28 g. Die Grundviskosität wurde in Toluol bei 20° zu 0,18 bestimmt.

Polychlormethylstyrol (II).

6 g Polystyrol (I) wurden über Nacht in 90 ml Chlormethyläther gelöst, mit 1,4 g frisch geschmolzenem und gepulvertem $ZnCl_2$ versetzt und auf der Maschine geschüttelt. Nach 1 Std. wurden weitere 1,4 g $ZnCl_2$ zugesetzt und noch weitere 5 Stdn. bei 20° geschüttelt. Die sehr viskose, schwach grünliche Lösung wurde in 300 ml Methanol gegossen, das ausgefällte Polychlormethylprodukt mehrfach mit Methanol und Wasser durchgeknetet und nochmals aus Dioxan (150 ml)-Wasser (500 ml) umgefällt und schließlich durch Waschen mit Methanol entwässert. Nach dem Trocknen wog das Polymere 8,1 g.

Zur Analyse wurde ein Teil aus Tetrahydrofuran-Wasser umgefällt. Cl gef. 19,36%. Für 78%ige Umsetzung berechnen sich 8,1 g mit einem Chlorgehalt von 19,4%. (Mittleres Molgewicht eines Restes 142,8.)

„Polyformaminomalonester" (III).

3 g (II) wurden (über Nacht) in 100 ml wasserfreiem Dimethylformamid gelöst, mit 5,0 g Kalium-formaminomalonester in 80 ml Dimethylformamid (suspendiert) versetzt und 8 Stdn. am siedenden Wasserbad erhitzt. Nach 30 Min. wurde die Lösung weitgehend klar und bei weiterer Umsetzung zunehmend viskoser. Nun wurde die hochviskose Masse mit 150 ml Wasser versetzt und die Fällung mit Wasser durchgeknetet. Die Cl^--Reaktion des Waschwassers war positiv. Schließlich wurde die fasrige spröde Masse mit viel Wasser auf der Nutsche gewaschen und nach dem energischen Trocknen (über P_2O_5 bei 100° im Vak.) gepulvert. Das fast farblose Pulver ist in den wichtigsten Lösungsmitteln unlöslich und quillt etwas mit Äthanol.

Ausbeute 4,6 g, ber. für 80%ige Umsetzung 4,9 g.

Ber. (für 80%ige Umsetzung, das heißt 60% der Phenylreste substituiert)

N 3,6, OC_2H_5 23,0.

Gef. N 3,8, OC_2H_5 22,8, Cl 0,09.

(Mittleres Molgewicht eines Restes 234.)

[16] Alle Substanzen wurden im Vak. bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

Der Kalium-formaminomalonester wurde durch Umsetzung von Kaliumäthylat mit der molaren Menge Formaminomalonester in absol. Äthanol erhalten. Schon nach kurzem Erwärmen fiel das schwer lösliche Kaliumsalz aus und stellte nach dem Absaugen und gutem Waschen mit Äther ein schwach gelblich gefärbtes staubiges Pulver dar.

Polyamino-Polycarbonsäure (IV).

3,86 g (III) wurden in 200 ml Schwefelsäure (1 : 5) suspendiert und im Stickstoffstrom 12 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach kurzer Zeit begann die Lösung stark zu schäumen und die suspendierten Teilchen begannen zu quellen. Nach dem Kühlen wurde abgesaugt und das Polymere auf der Nutsche mit Wasser bis zur $SO_4^=$-Freiheit des Filtrats gewaschen, wozu etwa 4 l in 30 bis 40 Portionen nötig waren.

Ausbeute an trockenem Produkt 2,70 g. Ber. für quantitative Verseifung 2,6 g.

Ber. N_{NH_2} 5,3, Äqu.-Gew. 261.

Gef. N_{NH_2} 4,91, OC_2H_5 1,13. Äqu.-Gew. (siehe S. 1227) 265.

(Mittleres Molgewicht eines Restes 157.)

Poly-DNP-Verbindung von IV.

0,30 g IV suspendierten wir in 15 ml halbgesättigter $NaHCO_3$-Lösung und schüttelten mit einer Lösung von 0,7 g Dinitrofluorbenzol in 20 ml Äthanol 20 Stdn. Nach dem Absaugen wurde mit verd. HCl, Wasser, Äthanol und Äther gewaschen. Ausbeute 0,48 g hellgelbes Pulver. Für quantitative Umsetzung berechnen sich 0,49 g.

Ber. Äqu.-Gew. 427. Gef. Äqu.-Gew. 430 (siehe S. 1227).

(Mittleres Molgewicht eines Restes 256.)

p-Äthyl-benzylbromid[17].

Zu einer Mischung von 12 g Äthylbenzol, 4,3 g Paraformaldehyd, 16 g NaBr und 6 ml Eisessig wurden unter heftigem Rühren bei 80° innerhalb 4 Stdn. ein Gemisch von 26 g konz. Schwefelsäure und 14 ml Eisessig zugetropft. Nach weiteren 4 Stdn. Rühren wurde mit 250 ml Wasser versetzt, das sich abscheidende Öl in Äther aufgenommen, mit $NaHCO_3$-Lösung entsäuert und der Abdampfrückstand im Kugelrohr bei 10 Torr und 125 bis 135° Luftbadtemp. destilliert. (Die Lit.[18] gibt als Sdp. 84° bei 0,8 Torr an.) Ausbeute 15,3 g farbloses, sehr zu Tränen reizendes Öl (68% d. Th.).

p-Äthylbenzyl-formaminomalonester.

a) Eine Lösung von 5,4 g Formaminomalonester in einer Na-Äthylatlösung (0,6 g Na in 30 ml absol. Äthanol) wurde mit 5,3 g (1 Mol) p-Äthylbenzylbromid (in 20 ml absol. Äthanol) versetzt und die Mischung 4 Stdn. am siedenden Wasserbad erhitzt. Nach dem Abdampfen des Äthanols im Vak. wurde mit etwas Wasser versetzt und das abgeschiedene Öl in Äther aufgenommen. Der Ätherrückstand (6,9 g, das sind 80% d. Th.) kristalli-

[17] Brommethylierung nach *G. Kubiczek* und *L. Neugebauer*, Mh. Chem. 81, 917 (1950).

[18] *J. W. Baker* und *W. S. Nathan*, J. Chem. Soc. London **1935**, 1840.

sierte beim Verreiben mit Äther-Petroläther. Aus Äthanol-Wasser Nadeln. Schmp. 103 bis 105°[19].

$C_{17}H_{24}O_5N$. Ber. C 63,33, H 7,50. Gef. C 63,35, H 7,29.

b) Dasselbe Produkt konnte auch in 62%iger Ausbeute durch 5stündiges Erhitzen einer Mischung aus 0,5 g p-Äthylbenzylbromid und 0,6 g K-Formaminomalonester in 10 ml Dimethylformamid gewonnen werden. Die Aufarbeitung erfolgte durch Verdünnen mit Wasser und Umkristallisieren des ausfallenden Öles aus Äther-Petroläther und Äthanol-Wasser. Schmp. 102 bis 104°. Keine Depression im Mischschmp. mit dem unter a beschriebenen Produkt.

β-(p-Äthylphenyl)-alanin (V).

6,4 g p-Äthylbenzyl-formaminomalonester wurden mit 50 ml konz. HCl 7 Stdn. zum Sieden erhitzt, wobei schon nach 2 Stdn. die Hauptmenge in Lösung gegangen war. Beim Kühlen kristallisierte 1,0 g Aminosäurechlorhydrat aus, während weitere 2,0 g durch Abdampfen der Mutterlauge, die vorher einmal mit Äther ausgeschüttelt worden war, gewonnen werden konnten. Gesamtausbeute 3,0 g (66% d. Th.). Aus Äthanol-Äther Schmp. 212 bis 215° (Zers.).

$C_{11}H_{15}O_2N \cdot HCl$. Ber. Cl 15,43. Gef. Cl 14,74.

Zur Darstellung der freien Aminosäure wurden 2,7 g Chlorhydrat in 15 ml Wasser in der Hitze gelöst, von Spuren Ungelöstem filtriert und das Filtrat in der Siedehitze tropfenweise mit Ammoniak versetzt. Ein etwaiger NH_3-Überschuß wurde weggekocht, wobei schon in der Hitze ein dichter Niederschlag ausfiel, der nach dem Kühlen abgesaugt und mit Wasser, Äthanol und Äther gewaschen wurde. Ausbeute 1,4 g (62% d. Th., bezogen auf Chlorhydrat) farbloses, in Wasser sehr schwer lösliches Pulver. Zur Analyse wurde aus HCl-Ammoniak umgefällt. Schmp. 244 bis 247° (Zers.). Blättchen.

$C_{11}H_{15}O_2N$. Ber. N_{NH_2} 7,24. Gef. N_{NH_2} 7,52.

R_F-Wert (Butanol-Äthanol-NH_3-H_2O (4 : 4 : 1 : 1), Schleicher-Schüll 2043a): 0,59.

1,3-Di-(p-brommethylphenyl)-butan.

In eine Mischung von 7,5 g 1,3-Diphenylbutan[12], 5 g Paraformaldehyd, 13 ml HBr (d = 1,48), 10 ml Phosphorsäure und 16 ml Eisessig wurde bei 90 bis 110° unter Rühren 7 Stdn. HBr-Gas eingeleitet. Nach weiterem 2stünd. Rühren bei 100° wurde in 200 ml Wasser gegossen, das abgeschiedene braune Öl in Äther aufgenommen und die Ätherlösung gründlich mit Sodalösung und Wasser gewaschen. Abdampfrückstand 14,0 g (99% d. Th.) zähes braunes Öl. Bei der Destillation im Kugelrohr gingen 8,0 g bei 0,1 Torr und 170 bis 180° Luftbadtemp. über, während der Rest verharzte.

$C_{18}H_{20}Br_2$. Ber. Br 40,34. Gef. Br 40,68.

1,3-Di-[β-(p-phenylen)-alanin]-butan (VI).

2,0 g obigen Brommethylproduktes wurden mit 2,5 g Kalium-formaminomalonester (2 Mol) in 50 ml absol. Äthanol 6 Stdn. zum Sieden erhitzt. Der

[19] Alle Schmelzpunkte dieser Arbeit wurden im Mikroschmelzpunktsapparat nach *Kofler* bestimmt.

halbfeste Abdampfrückstand wurde mit Wasser versetzt, das abgeschiedene Öl in Äther aufgenommen und die wäßr. Schicht noch 2mal mit Essigester ausgeschüttelt. Der Äther und Essigester lieferte 2,8 g (86% d. Th.) eines sehr zähen gelblichen Öles, das nicht zur Kristallisation zu bringen war. *Beilstein*-Probe: negativ.

2,1 g dieses Öles wurden mit 50 ml konz. HCl 9 Stdn. zum Sieden erhitzt, wobei fast alles Öl in Lösung gegangen war. Nach dem Ausschütteln mit Essigester lieferte die salzsaure Lösung 1,3 g halbfesten Rückstand, aus dem die freie Aminosäure, wie für V beschrieben, gewonnen wurde. Zur Analyse wurde aus HCl-Ammoniak unter Zusatz von Tierkohle umgefällt. Ausbeute 0,65 g (52% d. Th., bezogen auf 2,1 g subst. Formaminomalonester). Das weitgehend unlösliche, fast farblose Pulver bräunte sich nur bis 340°, ohne zu schmelzen.

$C_{22}H_{28}O_4N_2$. Ber. N_{NH_2} 7,29. Gef. N_{NH_2} 7,83.

R_F-Wert (Lösungsmittel und Papier wie bei V): 0,25.

1,2,3-Tri-(p-chlormethylphenyl)-propan.

1,2 g Triphenylpropan[14] lösten wir in 8 ml Chlormethyläther, fügten 0,8 g $ZnCl_2$ zu und schüttelten 6 Stdn. Die rotbraune homogene Lösung wurde in 100 ml Methanol-Wasser (1 : 1) gegossen, das abgeschiedene hellgelbe, sehr zähe Öl nach dem Abdekantieren in Äther aufgenommen und die Ätherlösung mit Soda und Wasser gut gewaschen. Abdampfrückstand 1,8 g (97% d. Th.) zähes Öl, das sich unter starker Verharzung teilweise bei 0,01 Torr und 170 bis 190° Luftbadtemp. destillieren ließ.

$C_{24}H_{23}Cl_3$. Ber. Cl 25,46. Gef. Cl 23,49.

1,2,3-Tri-[β-(p-phenylen)-alanin]-propan (VII).

Aus 1,5 g Chlormethyltriphenylpropan und 2,6 g (3 Mol) Kaliumformaminomalonester wurden, wie für VI beschrieben, 0,25 g (13% d. Th.) der Aminosäure als fast farbloses Pulver erhalten, das sich bis 340° nur verfärbte, ohne zu schmelzen.

$C_{30}H_{35}O_6N_3$. Ber. N_{NH_2} 7,87. Gef. N_{NH_2} 7,23.

R_F-Wert (Lösungsmittel und Papier wie bei V): 0,0.

Zur weiteren Charakterisierung wurde durch Schütteln in alkalischer Lösung (10 Min.) mit 4 Mol Phenylisocyanat das *Phenylureidoderivat* dargestellt und durch Filtrieren vom Diphenylharnstoff, Ansäuern des Filtrats mit HCl, Abzentrifugieren des flockigen Niederschlages und Umfällen aus Äthanol-Wasser isoliert und gereinigt. Schwach bräunliches Pulver, das sich bis 340° verfärbte, ohne zu schmelzen.

$C_{51}H_{50}O_9N_6$. Ber. Äqu.-Gew. 297. Gef. Äqu.-Gew. 308 (Titr.).

Die Mikroanalysen wurden von Herrn Dr. *G. Kainz* im Mikrolaboratorium des II. Chemischen Institutes ausgeführt.

Dem Vorstand unseres Institutes, Herrn Prof. Dr. *F. Wessely*, sind wir für sein förderndes Interesse an unserer Arbeit zu größtem Dank verpflichtet.

Eine Synthese von Benzofulvenen.

Von

E. Ziegler, H. Schredt und **K. Gitschthaler.**

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität Graz.

(Eingelangt am 2. Oktober 1954.)

Aus Propioveratron und Phosphoroxychlorid entsteht in etwa 30%iger Ausbeute *5,6-Dimethoxy-2,8-dimethyl-3-veratryl-benzofulven*, das durch Hydrierung mit *Raney*-Nickel in das bereits bekannte *Di-isohomogenol* übergeführt werden kann. Analog verlaufen Kondensationen mit ähnlich gebauten Ketonen.

In einer früheren Mitteilung[1] wurde über die Umsetzung von Acetophenon mit $POCl_3$ zu Triphenylbenzol und 2,4,6-Triphenylpyranol-(2) berichtet.

Wir wollen nun zeigen, daß die Reaktion anders verläuft, sobald die Seitenkette im benzolischen System verlängert ist. Aus Propioveratron z. B. und $POCl_3$ entsteht nach 3stündigem Erwärmen auf 40° eine gelbe Verbindung vom Schmp. 159 bis 160°. Sie ist ungesättigter Natur und löst sich in konz. Schwefelsäure rot. Ihre Oxydation mit CrO_3 in Eisessig führt zum bekannten 2,3,6,7-Tetramethoxy-anthrachinon[2] (XV). Dieser Befund ließ vorerst vermuten, daß es sich eventuell um ein 9,10-Diäthyliden-dihydroanthracen handle. Die katalytische Hydrierung mit *Raney*-Nickel brachte aber eine Klärung des Problems, denn es entstand das um 4 Wasserstoffatome reichere Di-isohomogenol (XI). Letzteres bildet sich bekanntlich bei der Polymerisation des Isoeugenolmethyläthers. Es ist von *A. Müller* und seinen Mitarbeitern[2] in seiner Konstitution erkannt und dann auch synthetisiert worden.

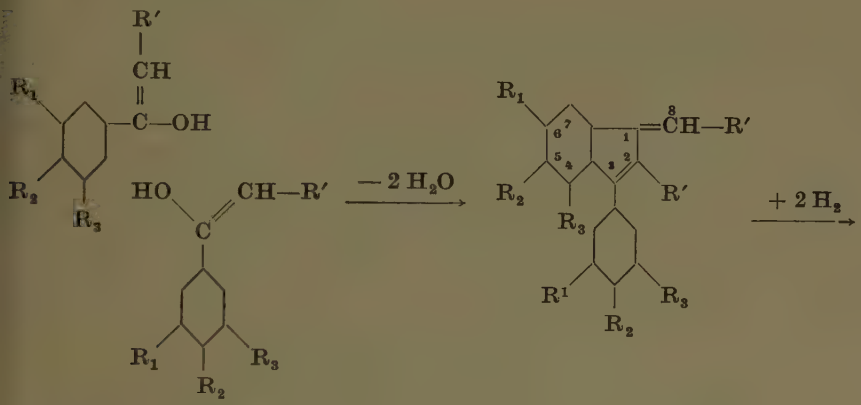
Auf Grund der geschilderten Ergebnisse muß angenommen werden,

---

[1] *E. Ziegler* und *H. Schredt*, Mh. Chem. **85**, 1191 (1954).

[2] *A. Müller, M. Raltschewa* und *M. Papp*, Ber. dtsch. chem. Ges. **75**, 692 (1942).

daß 2 Moleküle Propioveratron (I) unter Verlust von 2 Molekülen H_2O etwa im Sinne des nachfolgenden Formelschemas unter Bildung des Fulvens VI zusammentreten:



I $R_1 = R_2 = O \cdot CH_3$, $R_3 = H$, $R' = CH_3$

II $R_1 = Cl$, $R_2 = O \cdot CH_3$, $R_3 = H$, $R' = CH_3$

III $R_1 = Br$, $R_2 = O \cdot CH_3$, $R_3 = H$, $R' = CH_3$

IV $R_1 = R_3 = Br$, $R_2 = OH$, $R' = CH_3$

V $R_1 = Cl$, $R_2 = O \cdot CH_3$, $R_3 = H$, $R' = C_2H_5$

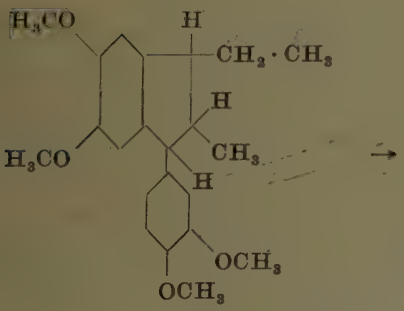
VI $R_1 = R_2 = O \cdot CH_3$, $R_3 = H$, $R' = CH_3$

VII $R_1 = Cl$, $R_2 = O \cdot CH_3$, $R_3 = H$, $R' = CH_3$

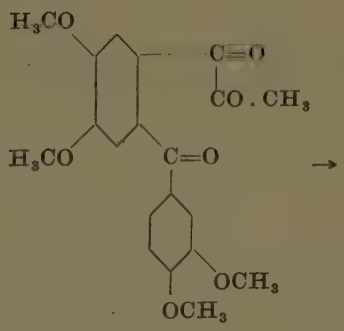
VIII $R_1 = Br$, $R_2 = O \cdot CH_3$, $R_3 = H$, $R' = CH_3$

IX $R_1 = R_3 = Br$, $R_2 = OH$, $R' = CH_3$

X $R_1 = Cl$, $R_2 = O \cdot CH_3$, $R_3 = H$, $R' = C_2H_5$



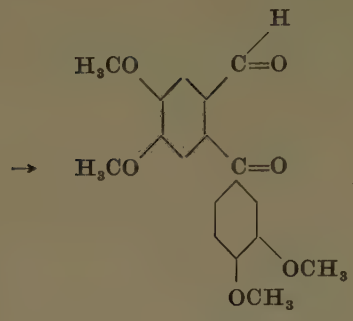
XI



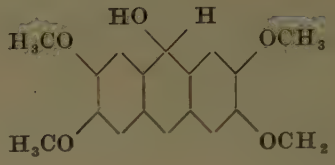
XII

Gegen diese Formulierung spricht vorderhand das Ergebnis der Chromsäureoxydation, die ja in 40%iger Ausbeute das 2,3,6,7-Tetramethoxyanthrachinon (XV) liefert. Dieser Einwand wird aber hinfällig durch eine Beobachtung von *R. D. Haworth* und *C. R. Mavin*[3], die bei der Oxydation

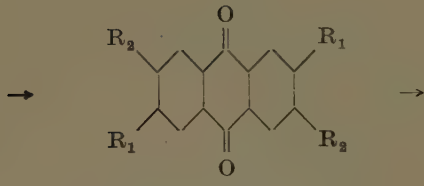
[3] J. Chem. Soc. London **1931**, 1363.



XIII

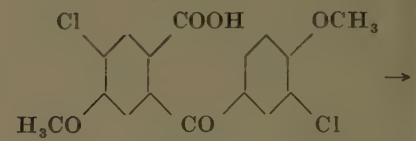


XIV

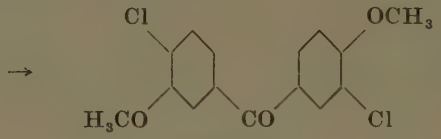


XV $R_1 = R_2 = O \cdot CH_3$

XVI $R_1 = O \cdot CH_3$, $R_2 = Cl$



XVII



XVIII

des Di-isohomogenols (XI) ebenfalls dieses Anthrachinonderivat XV erhielten. Nach *A. Müller* und *G. Gál*[4] werden hierbei die Zwischenstufen XII bis XIV durchlaufen. Das Pyrovylveratroyl-veratrol (XII) haben diese Autoren isoliert. Es ist daher zu verstehen, daß aus dem Fulven VI, das zwei in passender Stellung befindliche Doppelbindungen aufweist, das Anthrachinonderivat XV besonders leicht entsteht.

Aus 3-Chlor-4-methoxy-propiophenon (II) bildet sich das entsprechende Benzofulven VII (Mol.-Gew. ber. 361, gef. 357), das bei der Oxydation ein Gemisch von Anthrachinon XVI und Benzoyl-benzoesäure XVII gibt. Letzteres zerfällt bei der Zinkstaubdestillation in das Benzophenon XVIII und CO_2. Schwieriger gelingt die Kondensation am 3-Brom-4-methoxy-propiophenon (III). Auf Grund der physikalischen und chemischen Eigenschaften ist auch dieses Produkt, wie auch die nachfolgenden, als ein Benzofulven-Derivat (VIII) aufzufassen. Interessanterweise reagiert auch das 3,5-Dibrom-4-oxy-propiophenon (IV), das noch

[4] Ber. dtsch. chem. Ges. **77**, 159, 345 (1944).

ein freies, aber anscheinend behindertes phenolisches Hydroxyl enthält, in diesem Sinne. Es entsteht hierbei IX. Keine merkliche Reaktion geht 3,5-Dinitro-4-oxy-propiophenon und α- und β-Propio-naphthon (letzteres gibt eine nicht näher untersuchte phosphorhaltige Verbindung) ein.

Bei weiterer Verlängerung der Seitenkette nimmt die Kondensationsfähigkeit, wie am 3-Chlor-4-methoxy-butyrophenon (V) festzustellen ist, stark ab. Hier bildet sich voraussichtlich X. 3-Chlor-4-methoxy-stearophenon reagiert mit $POCl_3$ dagegen nicht.

Mit der Auffindung dieser interessanten Reaktion wäre eigentlich der einfachste Weg zur Synthese von Benzofulvenen gegeben. Die Ausbeuten sind jedoch relativ gering, sie übersteigen nicht 30% der theoretisch möglichen. Durch die Bildung von schmierigen Nebenprodukten wird außerdem die Reindarstellung der Benzofulvene erschwert.

Experimenteller Teil.

(Mikroelementaranalysen: *R. Kretz.*)

1. 5,6-Dimethoxy-2,8-dimethyl-3-veratryl-benzofulven (VI).

2 g Propioveratron (I) werden 3 Stdn. bei 40° mit 5 ccm $POCl_3$ behandelt. Das dunkelrote Reaktionsprodukt wird mit Eisstückchen möglichst vorsichtig und langsam zersetzt und das anfallende viskose Öl mehrmals mit H_2O behandelt. Tritt keine Kristallisation ein, dann ist es zweckmäßig, dieses in warmen Alkohol zu lösen und mit H_2O bis zur leichten Trübung zu versetzen. Nach einigen Stdn. erfolgt die Abscheidung von gelben Kristallen, die etwa nach 2 Tagen beendet ist. Nach Reinigung aus Alkohol-Wasser bzw. Pyridin erhält man prismatische Kristalle vom Schmp. 159 bis 160°. Ausbeute etwa 0,5 g.

$C_{22}H_{24}O_4$. Ber. C 74,97, H 6,87. Gef. C 74,62, H 7,13.

In Eisessig gelöst, gibt diese Verbindung mit konz. HNO_3 eine blaue Färbung, die aber rasch über eine grüne in eine gelbe übergeht. Konz. H_2SO_4 bewirkt eine tiefe Rotfärbung.

Bei einer Kondensation von I bei 18° entsteht eine farblose, phosphorhaltige Verbindung, die nach sehr langer Behandlung mit Alkohol in VI übergeht.

2. 2,3,6,7-Tetramethoxy-anthrachinon[2] (XV).

0,5 g der Substanz VI werden in 10 ccm Eisessig gelöst und bei 80° tropfenweise mit einer Lösung von 0,4 g CrO_3 in 2 ccm Eisessig innerhalb einer $^1/_2$ Std. versetzt. Nach Zugabe von H_2O scheidet sich XV in Form eines gelben Niederschlages ab. Er wird aus Eisessig bzw. viel Chloroform kristallisiert. Schmp. 336°, Küpe orangerot.

$C_{18}H_{16}O_6$. Ber. C 65,85, H 4,91. Gef. C 66,00, H 5,25.

3. Di-isohomogenol[2] (XI).

Eine alkohol. Lösung des Benzofulvens VI wird in Gegenwart von *Raney*-Nickel mit H_2 behandelt. Der Verbrauch an H_2 zeigte die Anwesenheit von zwei ursprünglich vorhandenen Lückenbindungen an. Durch Fällen mit

H_2O kann XI in farblosen Nadeln vom Schmp. 105° erhalten werden. Mit HNO_3 tritt in essigsaurer Lösung die charakteristische kirschrote Färbung auf.

4. 3-Chlor-4-methoxy-propiophenon (II).

30 g o-Chloranisol in 40 ccm CS_2 gelöst, gibt man unter Eiskühlung und ständigem Rühren zu einem Gemisch von 112 g $AlCl_3$, 12 g Propionylchlorid und 350 ccm CS_2. Es wird 5 Stdn. bei 0° und 2 Stdn. bei 20° gehalten. Nach der Zersetzung mit Salzsäure wird in Äther aufgenommen und im Vak. destilliert. $Sdp._{13} = 170$ bis 172°, Ausbeute 21 g. Aus Alkohol lange, farblose Nadeln vom Schmp. 89 bis 90°.

$C_{10}H_{11}O_2Cl$. Ber. C 60,45, H 5,58, Cl 17,85. Gef. C 60,38, H 5,55, Cl 17,67. Mol.-Gew./Naphth. Ber. 197,6. Gef. 196,5.

5. 5-Methoxy-6-chlor-2,8-dimethyl-3-(3'-chlor-4'-methoxy-phenyl)-benzofulven (VII).

3 g 3-Chlor-4-methoxy-propiophenon (II) werden mit 15 g $POCl_3$ vereint und 10 Stdn. bei 40° belassen. Anschließend wird zur Entfernung des unveränderten Ausgangsmaterials kurz wasserdampfdestilliert und der glasartig erstarrte Rückstand mit Alkohol angerieben. Nach Reinigung aus Aceton oder Alkohol erhält man zitronengelbe, lanzettförmige Kristalle vom Schmp. 171,5°. Ausbeute 0,9 g. Leicht löslich in Aceton, Benzol, Chloroform, Eisessig, Essigester und Nitrobenzol, schwer dagegen in Alkohol.

$C_{20}H_{18}O_2Cl_2$. Ber. C 66,49, H 5,02, Cl 19,63. Gef. C 66,49, H 5,22, Cl 19,40. Mol.-Gew./Naphth. Ber. 361. Gef. 357.

6. 2,6-Dimethoxy-3,7-dichlor-anthrachinon (XVI).

0,18 g des Fulvens VII werden in 5 ccm Eisessig gelöst und zur siedenden Lösung 0,4 g CrO_3 in 4 ccm Eisessig langsam zugegeben. Nach 2 Stdn. werden nochmals 0,1 g CrO_3 zugefügt und noch 1 Std. erhitzt. Nach Zugabe von H_2O fällt ein Niederschlag aus, der, mit heißem Alkohol behandelt, der Hauptmenge nach in Lösung geht. Der unlösliche Anteil erweist sich als Anthrachinonderivat XVI. Aus Toluol blaßgelbe Nadeln vom Schmp. 357 bis 358°. XVI ist in Aceton, Alkohol, Chloroform und Eisessig unlöslich, in Benzol kaum und in Toluol schwer löslich. Küpt kirschrot.

$C_{16}H_{10}O_4Cl_2$. Ber. Cl 21,04. Gef. Cl 21,13.

7. 3'-Chlor-4'-methoxy-benzoyl-3-methoxy-4-chlor-benzoesäure-(6) (XVII).

Das alkohol. Filtrat aus Versuch 6 wird mit H_2O versetzt und das anfallende Rohprodukt aus Nitrobenzol bzw. Eisessig oder Alkohol-H_2O gereinigt. Farblose Platten vom Schmp. 226,5°. Ausbeute 0,1 g.

$C_{16}H_{12}O_5Cl_2$. Ber. C 54,11, H 3,41, Cl 19,97. Gef. C 54,32, H 3,57, Cl 19,77.

8. 3,4'-Dimethoxy-4,3'-dichlor-benzophenon (XVIII).

0,16 g der Säure XVII werden mit der 10fachen Menge Zinkstaub vermischt und im H_2-Strom auf 270 bis 290° erhitzt. Das Destillat (0,1 g) reinigt man aus Aceton oder Alkohol und erhält so lanzettförmige Kristalle vom Schmp. 136 bis 137°.

$C_{15}H_{12}O_3Cl_2$. Ber. C 57,90, H 3,88, Cl 22,79. Gef. C 58,12, H 4,25, Cl 22,69.

9. 5-Methoxy-6-brom-2,8-dimethyl-3-(3'-brom-4'-methoxy-phenyl)-benzofulven (VIII).

2 g 3-Brom-4-methoxy-propiophenon (III) werden in 5 ccm $POCl_3$ gelöst und die Lösung 10 Stdn. auf 50° und dann noch 24 Stdn. auf 20° erwärmt. Nach kurzer Behandlung mit Wasserdampf erstarrt die braune Masse, die aus Alkohol gereinigt wird. Ausbeute 0,8 g. Gelbe, prismatische und stark lichtbrechende Nadeln vom Schmp. 172°.

$C_{20}H_{18}O_2Br_2$. Ber. C 53,35, H 4,03. Gef. C 53,65, H 4,30.

10. 3,5-Dibrom-4-oxy-propiophenon[5] (IV).

In der Literatur ist IV beschrieben als gelbliche Plättchen vom Schmp. 100°. Die von uns analog synthetisierte Verbindung schmilzt bei 114° und bildet farblose Nadeln (aus Alkohol).

$C_9H_8O_2Br_2$. Ber. C 35,11, H 2,62. Gef. C 35,12, H 2,85.

11. 4,6-Dibrom-5-oxy-2,8-dimethyl-3-(3',5'-dibrom-4'-oxy-phenyl)-benzofulven (IX).

Eine Lösung von 1 g IV in 3 ccm $POCl_3$ wird 14 Stdn. auf 50° und dann 24 Stdn. auf 20° erwärmt. Nach der üblichen Zersetzung wird das Rohprodukt lange mit H_2O behandelt, worauf es erstarrt. Aus Alkohol gelbe, prismatische Nadeln vom Schmp. 213 bis 214°. Ausbeute 0,1 g.

$C_{18}H_{12}O_2Br_4$. Ber. C 37,40, H 2,09. Gef. C 37,43, H 2,25.

12. 5-Methoxy-6-chlor-2,8-diäthyl-3-(3'-chlor-4'-methoxy-phenyl)-benzofulven (X).

1 g 3-Chlor-4-methoxy-butyrophenon (V) vom Schmp. 74° wird in 4 ccm $POCl_3$ gelöst und die Lösung 20 Stdn. auf 60° erhitzt. Durch vorsichtiges Umfällen aus Alkohol-H_2O werden intensiv gelb gefärbte, prismatische Nadeln vom Schmp. 152° erhalten.

$C_{22}H_{22}O_2Cl_2$. Ber. C 67,87, H 5,70. Gef. C 67,66, H 5,95.

13. 3-Chlor-4-methoxy-stearophenon.

Man gibt eine Lösung von 7 g o-Chloranisol und 15 g Stearylchlorid in 20 ccm Petroläther zu einer Suspension von 5 g $AlCl_3$ in 20 ccm Petroläther in kleinen Anteilen bei 0° zu. Nach 1 Std. wird das Lösungsmittel entfernt, der Reaktionsansatz mit HCl zersetzt und das anfallende Öl mit Äther extrahiert. Nach Abdestillieren des Äthers fällt das Keton kristallin an. Aus verd. Alkohol farblose Nadeln vom Schmp. 56 bis 57°. Ausbeute 2 g.

$C_{25}H_{41}O_2Cl$. Ber. C 73,41, H 10,11. Gef. C 73,42, H 9,96.

[5] *A. Goldzweig* und *A. Kaiser*, J. prakt. Chem. **151**, 86 (1891).

Über das Gift der Bothrops jararaca.

Von
H. Michl.

Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

(Eingelangt am 24. Juli 1954.)

Mit 2 Abbildungen.

Das Gift von *Bothrops jararaca*, einer brasilianischen Giftschlange, wurde durch ein- und zweidimensionale Elektrophorese in Stärkeplatten und in trapezförmigen Papierstreifen zerlegt. Die einzelnen Fraktionen prüfte man auf ihre L-Aminosäureoxydase-, Adenosintriphosphatase-, Desoxyribonuklease-, Lecithinase-A- und Proteaseaktivität, auf ihre blutgerinnungsfördernden, hämolytischen und toxischen Eigenschaften, auf ihre Fähigkeiten zur Hemmung der Eidotterkoagulation und den Gehalt an „spreading factor", sowie auf ihre Aminosäurezusammensetzung. Einige Zusammenhänge zwischen der enzymatischen Wirksamkeit und der Toxizität werden besprochen.

Die Schararaka *(Bothrops jararaca)* ist die verbreitetste Giftschlange Brasiliens. Bezüglich ihrer Gefährlichkeit steht sie an zweiter Stelle hinter der Klapperschlange[1]. Sie gehört zum Geschlecht der Lanzenschlangen (*Bothrops* oder *Lachesis*) in der Familie der Grubenottern *(Crotalinae)*[2]. Über die Zusammensetzung ihres Giftes weiß man — ähnlich wie bei anderen Giftschlangen — noch recht wenig, trotzdem eine Anzahl von chemisch bzw. enzymchemisch orientierten Arbeiten darüber vorliegen. Von den überwiegend chemisch orientierten Arbeiten seien die von *Klobusitzky* und *König* herausgehoben[3]. Diese Autoren

[1] *W. H. A. Schöttler*, J. Tropical Med. **31**, 489 (1951).

[2] *P. Bouquet*, Venins de serpents et antivenins. Paris. 1948.

[3] *D. von Klobusitzky* und *P. König*, Arch. exper. Pathol. Pharmakol. **179**, 204 (1935); **180**, 479 (1936); **181**, 387 (1936); **182**, 577 (1936); **192**, 271 (1939); Z. physiol. Chem. **255**, I (1938).

erkannten das Schararaka-Gift als ein kompliziertes Gemenge von Peptiden und Proteinen. Sie konnten durch fraktionierte Enteiweißung aus dem Rohgift eine toxische Substanz — das „Bothropotoxin" — abtrennen und eine blutgerinnungsfördernde Komponente herstellen. Letztere besitzt einige medizinische Bedeutung, sie ist in Österreich unter dem Namen „Reptilase"[4] im Handel. Es liegen auch einige elektrophoretische Untersuchungen vor, so wurden die ersten papierelektrophoretischen Versuche überhaupt 1939 von *Klobusitzky* und *König* am Schararaka-Gift durchgeführt[5]. Mit der freien Elektrophorese arbeiteten *Goncalves*[6] und *Schöttler*[7]. In letzter Zeit haben *Grassmann* und *Hannig*[8] im Rahmen ihrer umfangreichen Versuche mit Schlangengiften auch das Schararaka-Gift der Papierelektrophorese unterworfen und die so erhaltenen Fraktionen auf vier Aktivitäten geprüft.

Das unfraktionierte Schararaka-Gift ist ferner mehrfach auf seine enzymatische Wirksamkeit untersucht worden[9, 10, 11, 12]. So wurde z. B. seine L-Aminosäureoxydase[9, 10, 13], Adenosintriphosphatase[10, 14] (ATPase), Desoxyribonuklease[12, 15], Lecithinase A (Phospholipase A)[8, 10, 16] und Protease[8, 10, 17], seine blutgerinnungsfördernde[4, 10, 18] und hämolytische[8] Wirkung, seine Fähigkeit, die Eidotterkoagulation zu hemmen[8], sein Gehalt an dem „spreading factor"[17, 19] und seine Toxizität[1, 2, 7, 20] bestimmt.

Diese bisherigen Arbeiten behandelten meist Teilprobleme und sind im wesentlichen erste Versuche zur Aufklärung des komplizierten Substanzgemisches, das das Schararaka-Gift darstellt. Die vorliegende Arbeit beabsichtigte, diese Kenntnisse zu erweitern. Dazu war es notwendig,

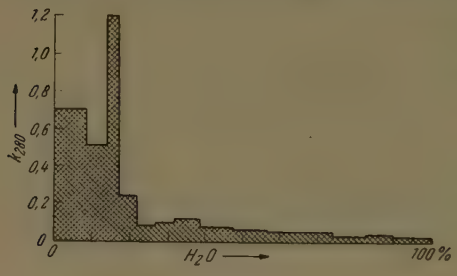
---

[4] *H. Bruck* und *G. Salem*, Wien. klin. Wschr. **66**, 395 (1954).
[5] *D. von Klobusitzky* und *P. König*, Arch. exper. Pathol. Pharmakol. **192**, 273 (1939).
[6] *J. M. Goncalves* und *L. G. Vieira*, An. Acad. Brasil. Ciênc. **22**, 141 (1950).
[7] *W. H. A. Schöttler*, Bull. World Hlth. Org. **5**, 293 (1952).
[8] *W. Grassmann* und *K. Hannig*, Z. physiol. Chem. **296**, 30 (1954).
[9] *E. A. Zeller*, Advanc. Enzymol. **8**, 459 (1948).
[10] *E. A. Zeller* in *J. B. Sumner* und *K. Myrbäck*, The Enzymes, Bd. I/2, S. 986. New York. 1951.
[11] *K. Slotta*, Exper. **9**, 81 (1953).
[12] *N. Porges*, Science **117**, 47 (1953).
[13] *E. A. Zeller*, *B. Iselin* und *A. Maritz*, Helv. Physiol. Pharmacol. Acta **4**, 233 (1946).
[14] *E. A. Zeller*, Helv. Chim. Acta **33**, 821 (1950).
[15] *A. R. Taborda*, *L. C. Taborda*, *J. N. Williams* Jr. und *C. A. Elvehjem*, J. Biol. Chem. **195**, 207 (1952).
[16] *W. Neumann*, Naturwiss. **41**, 322 (1954).
[17] *E. Kaiser*, Mh. Chem. **84**, 482 (1953).
[18] *D. von Klobusitzky*, Arch. exper. Pathol. Pharmakol. **213**, 361 (1951).
[19] *G. Favilli*, Nature **145**, 866 (1940).
[20] *W. H. A. Schöttler*, J. Immunol. **67**, 299 (1951).

das Gift in Komponenten aufzuspalten, diesen Komponenten bestimmte Enzymaktivitäten zuzuordnen, ihre Aminosäurezusammensetzung zu bestimmen und ferner nach Zusammenhängen zwischen enzymatischer Wirksamkeit und Toxizität zu suchen.

Fraktionierung des Schararaka-Toxins.

1. Versuch der Darstellung des Bothropotoxins nach dem Verfahren von *Klobusitzky*[21]: Das Ergebnis war — vielleicht wegen zu kleiner Ansätze (max. 100 mg) — unbefriedigend. Die erhaltenen Produkte waren weitgehend inaktiv, aber elektrophoretisch keineswegs einheitlich.



b. 1.

2. Die Papierchromatographie nach *Zimmermann* und *Kludas*[22]: Man erhielt 2 scharfe Zonen, eine kräftige mit dem R_f-Wert 0,60 und eine schwächere mit einem von 0,87. Durch die Anwendung des Netzmittels waren beide Fraktionen inaktiv geworden.

3. Fraktionierte Fällung mit Alkohol: Das Ergebnis einer solchen zeigt Abb. 1 (UV-Absorption bei 2800 Å). Wie man sieht, sind wesentliche Teile des Giftes verhältnismäßig gut in wäßrigem Alkohol löslich. Die Aktivitäten blieben weitgehend erhalten, auch wenn man ohne Kühlung arbeitete. Die Fraktionen waren elektrophoretisch sehr uneinheitlich.

4. Die besten Ergebnisse wurden mit der Elektrophorese in trapezförmigen Streifen bzw. in Stärkeplatten erzielt[23, 24]. Beide Methoden ergaben gute Ausbeuten an Aktivität (in Stärke bis zu 70%) und erleichterten wesentlich die Durchführung der enzymatischen Untersuchungen mit den geringen zur Verfügung stehenden Giftmengen. Die Elektrophorese in Stärkeplatten wurde vor allem deshalb angewendet, weil bestimmte Komponenten des Schlangengiftes — besonders bei längeren Versuchszeiten und niedrigerem pH — vom Papier adsorbiert wurden (z. B. Protease). Es war daher auch nicht immer ein direkter Vergleich der in Filtrierpapier oder in Stärke erhaltenen elektrophoretischen Verteilung möglich. Bei jedem Versuch mußte man ferner einen Kompromiß zwischen optimaler Auftrennung und der Ausbeute an Aktivität schließen. Um zufällige Übereinstimmungen der Wanderungsgeschwindigkeiten leichter erkennen zu können, erfolgten die elektro-

[21] *D. von Klobusitzky*, Arch. exper. Pathol. Pharmakol. **180**, 479 (1936).
[22] *G. Zimmermann* und *K. H. Kludas*, Chem. Techn. **5**, 203 (1953).
[23] *H. Michl*, Naturwiss., **41**, 403 (1954).
[24] *H. Michl*, Mh. Chem. **85**, 1251 (1954).

phoretischen Untersuchungen bei 2 verschiedenen pH-Werten. Zur Ergänzung dieser Befunde wurde auch eine zweidimensionale Elektrophorese durchgeführt. Diese erfolgte auf 2 Arten: Einmal wurden die bei einem pH isolierten Fraktionen neuerlich bei einem anderen pH untersucht. Die zweite Möglichkeit bestand darin, daß die Trennung einmal in einer Richtung und das zweite Mal — ohne vorhergehende Isolierung — bei einem anderen pH normal dazu erfolgte. Die Ergebnisse der ersten Methode waren befriedigend, die Auftrennung nach der zweiten Methode in quadratischen Stärkeplatten ergab oft verschmierte Diagramme.

Die bei der elektrophoretischen Auftrennung erhaltenen Fraktionen wurden nun isoliert und auf ihre biologische Aktivität geprüft. Zur Bestimmung der einzelnen Aktivitäten wurden die empfindlichsten Methoden herangezogen. Es sei erwähnt, daß die ATPase und Desoxyribonuklease unter anderem durch die pH-Änderungen, die durch Freisetzen von Phosphorsäure aus dem Substrat eintritt und die man leicht mit einem Indikator erkennen kann, nachgewiesen wurde. Weiters ließ sich die L-Aminosäureoxydase durch Abfangen des gebildeten H_2O_2 mit Cersalzen leicht erkennen.

Verteilung der Enzymaktivitäten (Abb. 2).

Die elektrophoretische Auftrennung bei pH 8,7 in Filtrierpapier zeigte nach Anfärben mit Bromphenolblau[25] bis zu 6 Komponenten. Nach der Absorption in UV (2800 Å), die nach einer Stärkeelektrophorese gemessen wurde, sind 4 Komponenten sichtbar. Gegenüber dem Bromphenolblaudiagramm fehlen — soweit Vergleiche möglich sind — die zweitschnellste und eine langsame Komponente, während die anderen weitgehend korrespondieren. Die starke Differenz zwischen der UV-Absorption und der Anfärbung mit Bromphenolblau bei den langsamen Komponenten ist auf das Vorhandensein von nichtproteinartigen Bestandteilen zurückzuführen. Die Schwerpunkte der enzymatischen Aktivität drängten sich an drei Stellen des Elektrophoresediagrammes: an den beiden Enden und in der Mitte.

1. In der bei pH 8,7 am langsamsten wandernden Gruppe fand sich ein Teil der ATPase- und Desoxyribonuklease-Aktivität. Bei pH 6,3 war diese Fraktion in 3 Komponenten zerlegbar, wobei die Aktivitäten in der mittleren anzutreffen waren.

2. In den bei pH 8,7 mit mittlerer Geschwindigkeit wandernden Komponenten wurden folgende Aktivitäten nachgewiesen: ATPase, Lecithinase A, die Hauptmenge des blutgerinnungsfördernden Faktors und die toxische Komponente. Deutlich koinzidierten ATPase, Lecithi-

[25] *H. G. Kunkel* und *A. Tiselius*, J. Gen. Physiol. 35, 89 (1951).

nase A und die toxische Komponente. Auch diese Fraktion war bei pH 6,3 nicht einheitlich, sie ließ sich in etwa 4 Komponenten zerlegen. Hierbei zeigte die langsamste und die zweitschnellste anodisch wandernde Fraktion ATPase, Lecithinase A und toxische Eigenschaften. Die schnellste Komponente war inaktiv und die mittlere förderte die Blutgerinnung.

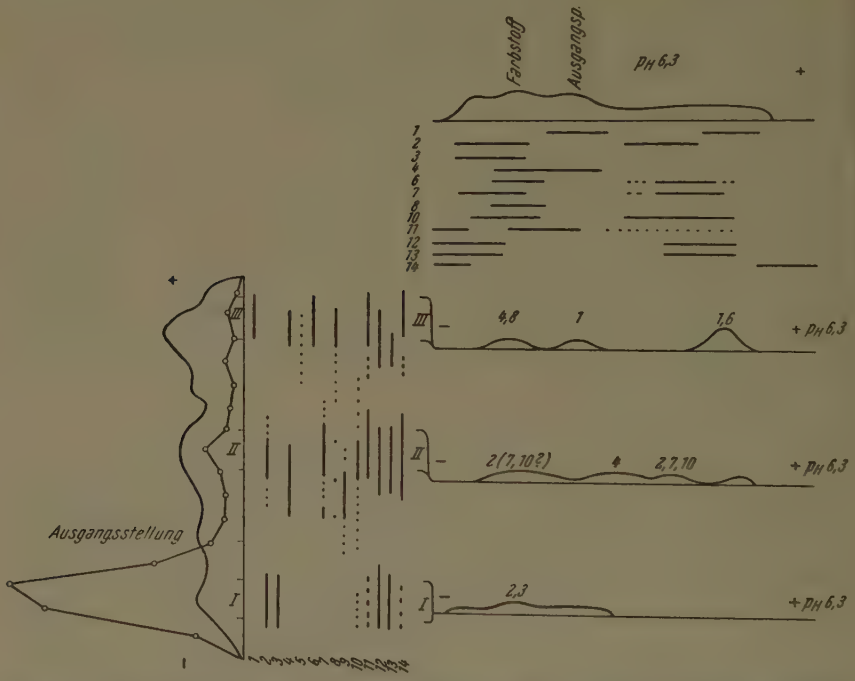


Abb. 2. *1* L-Aminosäureoxydase-Aktivität; *2* ATPase-Aktivität; *3* Desoxyribonuklease-Aktivität; *4* Förderung der Blutgerinnung; *5* Hämolyse (direkte); *6* Hemmung der Eidotterkoagulation; *7* Lecithinase-A-Aktivität; *8* Protease-Aktivität; *9* „spreading factor"; *10* Toxizität; *11* Arginingehalt; *12* Cystin (nach Hydrolyse und Oxydation als Cystinsäure); *13* Prolin (nach Hydrolyse); *14* Tryptophan (*Ehrlich*-positive Stoffe). ~ Bromphenolblauanfärbung; —•—•—UV-Absorption (2800 Å); ——— starke, ····· schwache Aktivität.

Etwas langsamer als die Mittelfraktion 2 und sich überschneidend wanderte der „spreading factor", also diejenige Komponente, die für das Ausbreiten des Giftes im Körper verantwortlich ist und die wahrscheinlich Hyaluronidaseaktivität besitzt.

3. In der bei pH 8,7 am schnellsten wandernden Fraktion waren: L-Aminosäureoxydase, Protease, ein Teil des blutgerinnungsfördernden Faktors und die Komponente, die die Eidotterkoagulation hemmt. Es deckten sich der blutgerinnungsfördernde Faktor mit der Protease sowie die Aminosäureoxydase mit der Hemmung der Eidotterkoagulation.

Diese schnellste Fraktion konnte bei pH 6,3 in 3 mit Bromphenolblau anfärbbare Komponenten zerlegt werden: in eine schwach kathodisch wandernde, eine langsam und eine schnell anodisch wandernde. Die letztere zeigt deutlich L-Aminosäureoxydase-Aktivität und Hemmung der Eidotterkoagulation. Die beiden langsamer wandernden Komponenten zeigten ebenfalls diese Reaktionen, aber merklich schwächer, sowie Proteaseaktivität und den blutgerinnungsfördernden Faktor. In der Gruppe der bei pH 8,7 schnell wandernden Substanzen befand sich auch ein Faktor, der eine direkte Hämolyse der roten Blutkörperchen hervorrief, jedoch so schwach, daß er nicht weiter untersucht wurde.

Untersuchte man das ursprüngliche Gift bei pH 6,3, so sieht man schon aus dem mit Bromphenolblau angefärbten Diagramm, daß die Auftrennung geringer als bei pH 8,7 ist. Die Aktivitäten drängten sich am Anfang und am Ende des Diagrammes zusammen, wobei sie meist an 2 Stellen gefunden wurden:

1. In der schwach kathodisch wandernden Gruppe fanden sich praktisch alle Aktivitäten, mit Ausnahme der L-Aminosäureoxydase, die in der Nähe des Ausgangspunktes blieb. Die Aktivitäten wanderten weitgehend mit einer Zone, die die Bromphenolblaufärbung während der ganzen Elektrophoresedauer beibehielt.

2. In der schnell anodisch wandernden Fraktion fanden sich wieder alle untersuchten Aktivitäten, mit Ausnahme der Protease und des blutgerinnungsfördernden Faktors. ATPase und Lecithinase A korrespondierten wie bei pH 8,7.

Schnitt man eine der beiden Zonen, die die Hauptaktivität enthielten, aus und ließ sie erneut beim gleichen pH 6,3 laufen, so spaltete sich jede Zone für sich wiederum in eine langsamer kathodisch und schneller anodisch wandernde Komponente. Das Verhalten der entsprechenden Komponenten deckte sich weitgehend. Eine ähnliche Verdoppelung der bei der Elektrophorese erhaltenen Zonen in der Nähe des IEP ist auch schon bei anderen Proteinen beobachtet worden.

Ließ man die bei pH 6,3 getrennten Fraktionen bei pH 8,7 einzeln laufen, so war erwartungsgemäß der Unterschied der nun erhaltenen Diagramme gering.

Verteilung der Aminosäuren.

Nach Oxydation mit Perameisensäure[26] konnten im Gesamtgift folgende Aminosäuren nachgewiesen werden:

Alanin	+++	Leucin und		Tyrosin	?
Arginin	+	Isoleucin	+++	Valin	++
Asparaginsäure	++	Lysin	++	?	+

[26] *F. Sanger*, Biochemic. J. 44, 126 (1949).

Cystinsäure	(+)	Phenylalanin	+	Tryptophan	
Glutaminsäure	+++	Prolin	(+)	(aus nicht	
Glycin	++	Serin	+	oxyd. Gift)	+
Histidin	+	Threonin	+		

Es ergaben sich folgende leichte Abweichungen vom normalen Bild eines Eiweißhydrolysats: Der Gehalt an Cystinsäure, Prolin und Tyrosin war gering. Ferner war eine wegen der geringen zur Verfügung stehenden Giftmenge nicht näher identifizierte ninhydrinpositive Substanz — etwa an der Stelle des Tryptophans im zweidimensionalen Papierchromatogramm — enthalten. Tryptophan selbst konnte es nicht sein, da der Fleck auch nach der Oxydation mit Perameisensäure auftrat und keine positive *Ehrlich*sche Reaktion gab. Es wurde nun qualitativ die Aminosäurezusammensetzung der einzelnen Fraktionen bestimmt. Diese zeigten deutliche Unterschiede bezüglich ihres Gehaltes an Arginin, Cystinsäure, Prolin und Tryptophan. Arginin trat bei der bei pH 8,7 erhaltenen Aufteilung hauptsächlich in der mittleren und schnellsten Fraktion auf. Cystinsäure und Prolin kamen hauptsächlich in den langsamsten, mittleren und schnellsten Fraktionen, also denen, die auch Enzymaktivität zeigten, vor. Entgegen dem Befund von *Klobusitzky* enthielt auch die toxische Fraktion, wenn auch geringe Mengen, Cystinsäure (nach Oxydation). Tryptophan bzw. *Ehrlich*-positive Stoffe waren hauptsächlich in den mittleren und schnellsten Fraktionen anzutreffen.

Bei pH 6,3 war Arginin vor allem in der kathodisch und in einer langsam anodisch sowie in geringerer Menge auch in den schneller wandernden Komponenten enthalten. Cystinsäure und Prolin fanden sich in kathodisch und anodisch wandernden Fraktionen etwa an der gleichen Stelle wie die biologischen Aktivitäten. *Ehrlich*-positive Stoffe waren in den kathodisch wandernden sowie in einer sehr schnell anodisch wandernden Fraktion anzutreffen. Bei letzterer dürfte es sich nicht um Tryptophan handeln, da die betreffende Komponente weder mit Bromphenolblau noch mit Ninhydrin stärker anfärbbar ist.

Toxizität.

Über die toxische Komponente läßt sich zusammenfassend folgendes sagen: Bei dem bei pH 8,7 erhaltenen Diagramm ist die Toxizität mit der mit mittlerer Geschwindigkeit wandernden Komponente verknüpft. Sie koinzidiert mit der Lecithinase A und dem Hauptteil der ATPase. Die am schnellsten wandernden Komponenten mit der L-Aminosäureoxydase erwiesen sich als praktisch ungiftig. Die am langsamsten wandernde Komponente, die ebenfalls einen Teil der ATPase und die Desoxyribonuklease enthält, war wesentlich weniger giftig als die mittlere Fraktion. Die Giftwirkung dürfte aber nicht auf das Vorhandensein

einer toxischen Substanz allein zurückzuführen sein. Die mittlere toxische Fraktion zeigte nämlich nur etwa ein Viertel der Giftwirkung einer entsprechenden Menge eines aufgetrennten und nachher wieder zusammengesetzten Schararaka-Toxins. Bei pH 6,3 war die Toxizität mit der kathodisch bzw. anodisch wandernden Gruppe der Enzymaktivitäten verknüpft. Sie war, wie aus der geringeren Auftrennung zu erwarten war, nur wenig niedriger als die einer äquivalenten Menge eines getrennten und dann wieder zusammengesetzten Schlangengiftes.

Experimenteller Teil.

Fraktionierte Fällung mit Alkohol: Etwa 10 mg reines, gut homogenisiertes Schararaka-Toxin[27] löste man in 0,5 ml m/30 Phosphatpuffer von pH 7,6 und fällte mit 5 ml 95%igem Alkohol in Gegenwart von 100 mg gut gewaschener Kartoffelstärke. Nach 10 Min. zentrifugierte man scharf ab, dekantierte die überstehende klare Lösung, füllte sie mit dest. Wasser auf 8 ml auf und bestimmte die Extinktion bei 2800 Å gegen ein Puffer-Alkohol-Gemisch der gleichen Zusammensetzung. Den Rückstand, der Stärke, gefälltes Gift und etwas Puffersalze enthält, löste man in 0,75 ml m/30 Phosphatpuffer von pH 7,4 und fällte mit 4,75 ml 95%igem Alkohol. Der Rückstand wurde wieder abzentrifugiert und die Extinktion der überstehenden Lösung — wie oben beschrieben — bestimmt. Der ganze Vorgang wurde in der aus Abb. 1 ersichtlichen Weise noch 12mal wiederholt, wobei jedesmal der pH-Wert um 0,2 Einheiten erniedrigt worden ist.

Elektrophorese in trapezförmigen Filtrierpapierstreifen[24]*:* Ein trapezförmiger Filtrierpapierstreifen mit aufgesetzten Rechtecken (Höhe des Trapezes 20 cm, Basis 14 cm, obere Breite 2 cm) von SS 2043 b glatt wurde durch die Pufferlösung (Veronal, pH 8,7; 0,03 m oder Phosphat, pH 6,3; m/60)[28] gezogen, waagrecht in eine feuchte Kammer gespannt und einige mg Substanz in etwa 20 μl Puffer auf eine Linie in der Nähe der Basis aufgetragen. Man ließ nun 2 bis 3 Stdn. bei 400 V und 4 bis 5 mA laufen. Dann zerschnitt man den Streifen und isolierte die Substanz mit der bei[29] beschriebenen Methodik.

Elektrophorese in Stärkeplatten[24]*:* 20 g Kartoffelstärke schlemmte man mit 40 ml Puffer (Veronal, pH 8,7; 0,05 m; Borat-HCl, pH 8,5; 1 : 4 verd.; Phosphat, pH 6,3, m/60) auf, ließ etwa 30 Min. stehen, dekantierte und wiederholte den Vorgang 4mal. Nach dem letzten Dekantieren goß man die zähe, etwa 45% Wasser enthaltende Suspension auf eine Glasplatte, die 20 cm lang und 4 bis 6 cm breit war. Die so präparierte Platte trocknete man auf einem nivellierten, auf 50° erwärmten Messingblock, bis kein Puffer mehr überstand (etwa 10 Min.). Hierauf wurde durch leichtes Drücken mit einer Glasplatte eine Rinne normal zur Längsrichtung gemacht und in diese mit einer Kapillare 20 bis 50 μl einer mit Bromphenolblau leicht angefärbten Lösung von 5 bis 10 mg Schlangengift gegossen. Dann legte man eine Span-

[27] Für die Überlassung von Schlangengift sind wir Herrn Prof. Dr. *Dorival da Fonseca Ribeiro* vom Institut Butantan (Sao Paulo) zu großem Dank verpflichtet.

[28] *J. D'Ans* und *E. Lax*, Taschenbuch für Chemiker, S. 1592. Berlin: Springer-Verlag. 1943.

[29] *F. Sanger* und *H. Tuppy*, Biochemic. J. 49, 463 (1951).

nung von etwa 400 V an, wobei bei Veronalpuffer 9 bis 10, bei Borat und Phosphatpuffer 6 bis 7 mA Strom durchflossen. Die Versuchsdauer lag bei 1 bis 2 Stdn., wobei sich die Substanz auf eine Strecke von 8 bis 16 cm ausbreitete. Diesen Bereich — der auch durch Abklatschen mit Filtrierpapier, Trocknen und Anfärben desselben genauer festgelegt werden kann — teilte man in 10 bis 20 Abschnitte und eluierte diese getrennt für enzymatische Untersuchungen mit etwa 1 ml physiologischer Kochsalzlösung oder Puffer, für den Aminosäurenachweis mit dest. Wasser.

Zweidimensionale Elektrophorese: Man fertigte ein Stärkeelektropherogramm in der eben beschriebenen Weise an. Dann schnitt man in der Längsrichtung einen 1 cm breiten Streifen aus und brachte ihn in eine entsprechende Rinne einer quadratischen Stärkeplatte mit einem pH von 6,3. Hierauf wurde 1 Std. lang gewartet, bis sich das pH einigermaßen ausgeglichen hatte, dann ließ man ein zweites Mal laufen. Die Lage der Substanzen wurde durch Abklatschen festgelegt.

Nachweis der Enzymaktivitäten.

L-Aminosäureoxydase-Aktivität: Zum Nachweis derselben wurde neben der manometrischen Methode[9, 30] (Q_{O_2}-Wert des Rohgiftes 18) auch versucht, das bei der Oxydation der Aminosäuren entstehende H_2O_2 mit Cersalzen[31] abzufangen. Hierzu versetzte man 0,5 ml Eluat mit 0,5 ml eines klaren Hefekochsaftes. Dieser wurde durch 20 Min. langes Kochen von 15 ml dest. Wasser mit 5 g Bäckerhefe, die vorher mit dest. Wasser (10 ml) gewaschen worden war, Filtrieren und Zentrifugieren gewonnen. Dieser Zusatz ersetzte eventuell bei der Elektrophorese abgetrennte prosthetische Gruppen und hielt den Blindwert nieder. Nach dem Zufügen von 1 ml einer sterilen 0,02 m L-Leucinlösung (gleich 2,62 mg) wurde mit 1 ml einer Suspension von Cerhydroxyd (100 mg Cer[III]-sulfat löste man in etwa 2 ml 0,1 n H_2SO_4, fügte eine sterile 0,1 m Lösung von Veronal-Na bis zu einem pH von 7,2 — etwa 5 ml waren erforderlich — zu und füllte auf 10 ml auf) sowie einem Tropfen Toluol versetzt und 4 bis 12 Stdn. auf 37° erwärmt. Hernach zentrifugierte man den bei pos. Reaktion leicht gelb gefärbten Niederschlag ab, löste ihn in etwa 2 ml 1 n Schwefelsäure, fügte KJ und 1 Tropfen 0,1 n Ammonmolybdat hinzu und titrierte nach 5 Min. gegen Stärke mit 0,01 n Thiosulfat aus einer Mikrobürette. Der Gesamtverbrauch soll 200 μl, der Blindwert, den man aus einer substratfreien Probe des gleichen Eluats bestimmte, 10 μl nicht übersteigen. Die Ausbeute an L-Aminosäureoxydase nach einer Stärkeelektrophorese lag bei 60 bis 70% der Aktivität. Die Berechnung erfolgte nach einer mit dem Rohgift aufgestellten Eichkurve.

ATPase-Aktivität: Diese wurde zum Teil nach *Zeller*[32] bestimmt. Ein einfacher Nachweis gelang wie folgt: 0,5 ml Eluat + 1 ml einer 0,1%igen ATP (Na-Salz) Lösung + 1 Tropfen $MgCl_2$-Lösung (10 mg Mg''/ml) + 0,5 ml H_2O + 1 Tropfen Phenolphthaleinlösung (0,01%ig) und soviel 0,01 n NaOH, bis gerade Rotfärbung auftritt, wurden in einen Thermostaten von 37° gebracht. Die pos. Proben bleichten rasch aus und wurden alle 5 Min. mit einer gemessenen Menge 0,01 n NaOH bis zum Umschlag versetzt. Nach 30 Min. wurde der Gesamtverbrauch — er soll 200 μl nicht übersteigen —

[30] *Th. P. Singer* und *E. B. Kearny*, Arch. Biochemistry **29**, 190 (1950).
[31] *H. Wieland* und *B. Rosenfeld*, Ann. Chem. **477**, 32 (1930).
[32] *E. A. Zeller*, Helv. Chim. Acta **32**, 2512 (1949).

abgelesen. Nach Aufstellen einer Eichkurve mit dem Rohgift konnte eine Ausbeute von 55 bis 60% der Gesamtaktivität bestimmt werden.

Desoxyribonuklease-Aktivität: Die Bestimmung erfolgte genau wie oben, nur dienten 5 mg Thymonukleinsäure/Ansatz (hergestellt nach [33]) als Substrat und die Versuchsdauer lag bei 2 Stdn. Daneben versuchten wir auch die Methode nach [34]. Die Ausbeute lag bei 40 bis 50% der ursprünglichen Aktivität.

Förderung der Blutgerinnung: In die $^1/_2$ ml fassenden Vertiefungen eines Plexiglasstreifens kamen 200 μl von 1 : 5 mit 3,8%iger Na-Zitratlösung versetztem frischem Venenblut sowie 50 μl eluiertes Schlangengift in physiologischer Kochsalzlösung. Darüber setzte man eine feuchte Kammer. Durch Durchziehen eines in Paraffinöl getauchten Glasfadens wurde das Auftreten des ersten Koagulums festgestellt. Daneben verwendete man auch die Methode von *Quick*[35].

Direkte Hämolyse: Auf diese wurde wie bei *Grassmann* und *Hannig* beschrieben[8] geprüft.

Hemmung der Eidotterkoagulation: Diese erfolgte nach der von *Grassmann* und *Hannig*[8] modifizierten Methode von *Fleckenstein*[36].

Lecithinase A (Phospholipase A): Diese wurde im wesentlichen nach *W. Neumann* und *E. Habermann*[37] (hämolytische Wirkung von Lysolecithin) bestimmt. Die Messung erfolgte in einem *Beckman*-Spektralphotometer DU. Ausbeute: 50 bis 60%.

Proteaseaktivität: Die Bestimmung erfolgte viskosimetrisch mit Gelatine als Substrat nach der von *Tuppy*[38] modifizierten Methode von *Northrop* und *Kunitz*[39] bei dem von *Kaiser* empfohlenen pH von 8,2[17]. Das Rohgift hatte eine Aktivität von 21,5 visk. Einheiten bei diesem pH. Die Ausbeute nach der Stärkeelektrophorese war um 30%.

„Spreading factor": In Anlehnung an *Jaques*[40] spritzte man männlichen Mäusen von etwa 20 g 0,07 ml Gift mit 0,03 ml 20%iger Hämoglobinlösung in physiologischer NaCl subkutan in den ausrasierten Rücken und beobachtete die Ausbreitung des Farbstoffes gegenüber Tieren, denen nur der Farbstoff unter vergleichbaren Bedingungen eingespritzt worden war.

Toxizität: Es wurde der Mäusetest mit jungen männlichen Mäusen von ungefähr 15 g Gewicht in der von *Schöttler* beschriebenen Weise (subkutane Injektion dorsal) durchgeführt[1, 7, 20]. LD 50 des Rohgiftes 16 γ/g Maus.

Aminosäuren: Arginin und Tryptophan (bzw. *Ehrlich*-positive Stoffe) wurden zunächst direkt auf dem Elektropherogramm nach *Tuppy*[41] bzw. nach *Tabone*[42] et al. nachgewiesen. Der Nachweis der Cystinsäure und des Prolins erfolgte nach Oxydation mit Perameisensäure und 12stündiger

---

[33] *B. Flaschenträger* und *E. Lenartz*, Physiologische Chemie, Bd. I, S. 839. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer-Verlag. 1951.

[34] *M. Kunitz*, J. Gen. Physiol. **33**, 349 (1950).

[35] *A. J. Quick*, J. Amer. Med. Assoc. **110**, 1658 (1938).

[36] *A. Fleckenstein* und *B. Fettig*, Z. Naturforsch. **6** b, 213 (1951).

[37] *W. Neumann* und *E. Habermann*, Z. physiol. Chem. **296**, 166 (1954).

[38] *H. Tuppy*, Mh. Chem. **84**, 996 (1953).

[39] *J. H. Northrop* und *M. Kunitz*, J. Gen. Physiol. **16**, 313 (1932).

[40] *R. Jaques*, Biochemic. J. **53**, 56 (1953).

[41] *H. Tuppy*, Mh. Chem. **84**, 342 (1953).

[42] *J. Tabone*, *D. Robert* und *J. Troestler*, Bull. soc. chim. biol. **30**, 547 1948).

Hydrolyse mit 6 n HCl durch zweidimensionale Papierchromatographie (Butanol-Eisessig-Wasser, Phenol-Wasser), wie von *Slotta* und *Primosigh* für das Crotoxin[43] beschrieben. Die Anfärbung wurde mit Ninhydrin und Isatin[44] durchgeführt.

Dieser Arbeit kam eine Zuwendung zugute, welche die *Rockefeller*-Foundation dem Vorstand des II. Chemischen Laboratoriums der Universität Wien, Herrn Prof. Dr. *F. Wessely*, zur Unterstützung der unter seiner Leitung ausgeführten Arbeiten gewährt hat. Ich danke hierfür sowie für die Hilfe, die ich von der Österreichischen Akademie der Wissenschaften aus den Mitteln der *Seegen*-Stiftung erhalten habe.

---

[43] *K. Slotta* und *J. Primosigh*, Memorias do Instituto Butantan **23**, 51 (1951).

[44] *R. Acher*, *C. Fromageot* und *M. Justisz*, Biochim. Biophys. Acta **5**, 81 (1950).

Über die Zonenelektrophorese von Proteinen bei erhöhten Spannungsgefällen[1].

Von

H. Michl.

Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

Mit 8 Abbildungen.

(Eingelangt am 24. Juli 1954.)

Es werden Störungen, die bei der Papierelektrophorese von Proteinen bei Spannungsgefällen bis etwa 20 V/cm auftreten, besprochen und Versuchsanordnungen angegeben, die diese vermeiden. Für die Untersuchung empfindlicher Proteine bei höheren Spannungsgefällen (bis 50 V/cm) wird eine Anordnung zur Elektrophorese in dünnen Stärkeplatten beschrieben.

Die Papierionophorese bei erhöhtem Spannungsgefälle, wie sie seinerzeit vom Verfasser vorgeschlagen wurde[2], hat sich hauptsächlich bei der Auftrennung von niedrigmolekularen Substanzen bewährt[3]. Auch Proteine sind bei höheren Spannungsgefällen untersucht worden[4]. Dabei

---

[1] Nach einem Vortrag im Verein Österreichischer Chemiker und der Österreichischen Biochemischen Gesellschaft am 5. III. 1954.

[2] *H. Michl*, Mh. Chem. **82**, 489 (1951).

[3] Z. B. Aminosäuren und Peptide: *L. Schmid*, *H. Michl* und *G. Zwettler*, Mh. Chem. **82**, 526 (1951). — *B. Kickhöfen* und *O. Westphal*, Z. Naturforsch. **7 b**, 655, 659 (1952). — *L. Bilek*, *J. Derkosch*, *H. Michl* und *F. Wessely*, Mh. Chem. **84**, 717 (1953). — *H. Tuppy* und *H. Michl*, ebenda **84**, 1011 (1953). — *H. Michl* und *H. Kuhn*, Fachl. Mitt. d. Österr. Tabakregie **1954**, 10. — Kohlenhydrate: *H. Michl*, Mh. Chem. **83**, 737 (1952). — *Y. Hashimoto*, *I. Mori* und *M. Kimura*, Nature **170**, 976 (1952). — *D. Gross*, ebenda **172**, 908 (1953); **173**, 487 (1954). — Purine: *W. C. Werkheiser* und *R. J. Winzler*, J. Biol. Chem. **204**, 971 (1953). — *F. Turba*, *H. Pelzer* und *H. Schuster*, Z. physiol. Chem. **296**, 97 (1954). — *H. Michl* und *F. Haberler*, Mh. Chem. **85**, 779 (1954). — *H. Michl* und *H. Kuhn*, Fachl. Mitt. d. Österr. Tabakregie **1954**, 14.

[4] *H. Michl*, Mh. Chem. **82**, 944 (1951); **83**, 210 (1952). — *H. Michl*, *K. Riedl* und *F. Wessely*, ebenda **82**, 539 (1951). — *H. Sterz* und *W. Klementschitz*, Wien. klin. Wschr. **64**, 103 (1952).

wurden fast die gleichen Apparaturen und Kühlvorrichtungen, wie sie zur Trennung der niedrigmolekularen Substanzen Verwendung fanden, benützt. Diese Verfahren ergaben meist nur bei verhältnismäßig einfachen Proteingemischen (Serum, Hühnereiweiß) brauchbare Resultate. Bei komplizierten Gemischen treten verschiedene Fehlerquellen in Erscheinung, die sich prinzipiell nicht beseitigen lassen. Eine solche sind z. B. die Kühlvorrichtungen, seien es Flüssigkeiten oder Feststoffe. Zwischen der Oberfläche des Filtrierpapierstreifens und der Kühlfläche befindet sich nämlich meist ein Pufferfilm, in dem andere Wanderungsbedingungen herrschen als im Inneren des Streifens. Die Folge davon waren Verbreiterungen und Verschmierungen der Zonen. Bei niedrigmolekularen Substanzen konnte man sich dadurch helfen, daß man relativ trockene Filtrierpapierstreifen verwendete (Benetzungsgrad 100%), so daß es erst gar nicht zur Ausbildung eines Pufferfilmes kam. Bei Proteinen war das nicht möglich, da sie vom Filtrierpapier zu stark zurückgehalten wurden. Man benötigt also eine Versuchsanordnung, die die Verwendung frei hängender — nur von Gasen bzw. Luft umgebener — Filtrierpapierstreifen bei erhöhtem Spannungsgefälle gestattet.

Den Vorteilen eines Zeitgewinnes, einer günstigeren Ausbeute und einer eventuell besseren Auftrennung eines solchen Verfahrens steht der Umstand entgegen, daß bei der Erhöhung des Spannungsgefälles die Wanderungsgeschwindigkeit linear, die erzeugte *Joule*sche Wärme und damit die verdunstete Puffermenge quadratisch wächst.

Spannungsgefälle und Pufferströmungen in einem freihängenden Filtrierpapierstreifen.

Im folgenden soll nun genauer gezeigt werden, warum die Papierelektrophorese bei erhöhten Spannungsgefällen in einer normalen feuchten Kammer keine befriedigenden Resultate ergeben kann. Abb. 1 zeigt den Verlauf eines derartigen Versuches für Teilchen mit einer elektrophoretischen Beweglichkeit von $2{,}5 \cdot 10^{-5}\,\mathrm{cm^2\,V^{-1}\,sec.^{-1}}$. Im einzelnen wurde bestimmt: 1. Die Geschwindigkeit, die die Teilchen unter dem Einfluß des elektrischen Feldes allein hatten (1—3). 2. Die Geschwindigkeit, die sie durch die Pufferströmung bekamen (I—III). 3. Die Resultierende aus beiden (a—c).

Zu 1. Die Wanderungsgeschwindigkeit im elektrischen Feld ist proportional dem Spannungsgefälle. Dieses war in der Streifenrichtung überall gleich groß und änderte sich anfangs nur wenig. Erst gegen Ende des Versuches beobachtete man ein langsames Absinken des Spannungsgefälles in der Mitte des Streifens. Dies war auf das Abdampfen des Wassers, Nachströmen des Puffers und die dadurch erhöhte Puffer-

konzentration zurückzuführen. Zu den gleichen Ergebnissen ist *Pučar*[5] gekommen, der sehr sorgfältige Untersuchungen im Gleichstromfeld unter den verschiedensten Bedingungen angestellt hat.

Zu 2. Die Pufferströmungen konnte man dadurch studieren, daß man auf einen Filtrierpapierstreifen in gleichen, regelmäßigen Abständen Striche einer Testsubstanz aufbrachte. Die Wahl dieser hing von der verwendeten Stromart ab: Im Gleichstromfeld benützte man Substanzen,

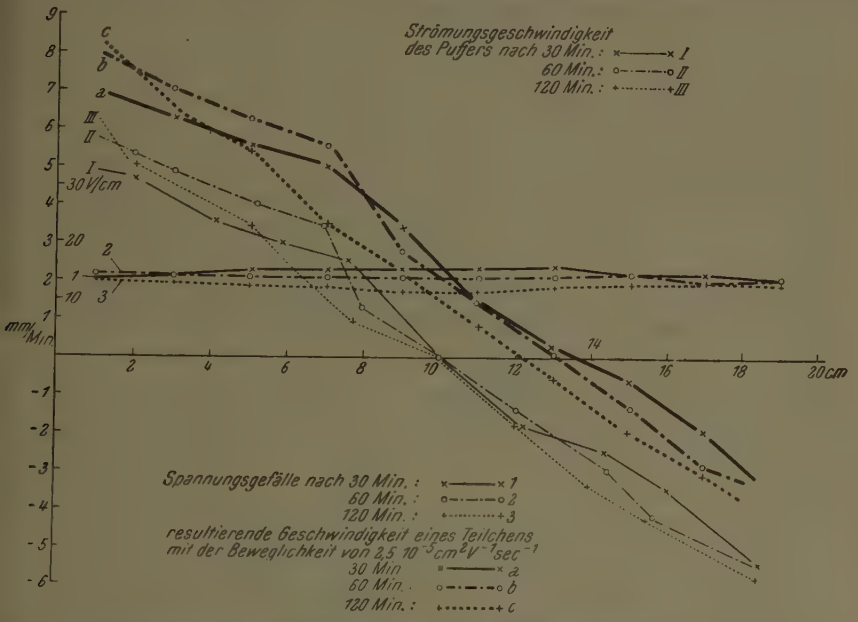


Abb. 1. Filtrierpapierstreifen SS 2043 b glatt, 4mal 21 cm; Veronalpuffer pH 8,7; $\mu = 0{,}03$; Spannung 300 V; Stromstärke nach 30 Min. 3,4 mA, 60 Min. 3,7 mA, 120 Min. 4,2 mA.

die im Strom nicht wandern, etwa Zucker. Im Wechselstromfeld ließen sich Farbstoffe verwenden. Das hatte den Vorteil, daß man den Einfluß der Pufferströmung direkt beobachten konnte und daß der elektroosmotische Effekt ausgeschaltet war.

Wie Abb. 1 zeigt, waren die Pufferströmungen an den Enden des Filtrierpapierstreifens am stärksten, gegen die Mitte zu sanken sie allmählich auf Null ab. Zu Beginn der Versuche waren die Strömungen schwächer, da der Filtrierpapierstreifen von der Befeuchtung her noch genügend Puffer enthielt und das Nachströmen aus den Puffergefäßen erst bei einer bestimmten Trockenheit eintrat. Mit zunehmender Austrocknung verstärkte sich die Strömung, bis schließlich ein Gleichgewicht eintrat. In diesem Zustand war die Pufferströmung, besonders in den

[5] *Z. Pučar*, Arhiv za kemiju **25**, 205 (1953); **26**, 29, 41 (1954).

Randgebieten, wesentlich größer als die Wanderungsgeschwindigkeit der Teilchen im elektrischen Strom.

Zu 3. Wenn man nun die Resultierende (stark ausgezogen) aus der elektrophoretischen Wanderungsgeschwindigkeit und der Strömungsgeschwindigkeit des Puffers beobachtet, sieht man, daß beide zunächst gleichsinnig wirkten. Gegen die Mitte zu wurde der Einfluß der Pufferströmung immer kleiner, schließlich drehte er sein Vorzeichen um und wirkte der elektrophoretischen Wanderung entgegen, bis beide gleich groß waren, aber ein entgegengesetztes Vorzeichen hatten. Dieser Punkt ist durch den Schnitt der Resultierenden mit der Abszisse gekennzeichnet. Eine Wanderung der Substanz über diese Stelle hinaus war also nicht mehr möglich, die optimale Auftrennung war erreicht. Bei einer weiteren Verlängerung der Versuchsdauer verschob sich durch das Absinken des elektrischen Feldes diese Stelle langsam zur Mitte zu. Die Auftrennung wurde dadurch wieder schlechter. Man begegnete hier also den gleichen Verhältnissen wie bei der Elektrorheophorese[6]. Pufferströmungen, wie sie hier beschrieben worden sind, treten auch bei der Verwendung niedriger Spannungsgefälle auf, ihr Einfluß wurde meist vernachlässigt.

Zonenelektrophorese in Filtrierpapier.

Es gibt nun grundsätzlich folgende Möglichkeiten, diese Störungen zu beseitigen:

1. Man verhindert das Entstehen *Joule*scher Wärme überhaupt.
2. Die *Joule*sche Wärme wird durch Leitung oder Strahlung abgeführt.
3. Die Kühlung erfolgt wohl durch Verdunsten des Pufferlösungsmittels, dieses wird jedoch so ersetzt, daß keine Störungen entstehen.
4. Man nimmt die Pufferströmung in Kauf, doch lenkt man sie so, daß sie die elektrophoretische Trennung nicht behindert.

Zu 1. Diese Möglichkeit wäre eigentlich die ideale. Es wurde versucht, ihr dadurch nahe zu kommen, daß man Puffer mit langsam wandernden Ionen verwendete. Als solche kamen hochmolekulare Substanzen (part. hydrolysierte Proteine oder Kunststoffe) oder niedermolekulare Ampholyte in der Nähe des isoelektrischen Punktes (z. B. Aminosäuren) in Frage. Die Ergebnisse waren unbefriedigend.

Es wurde ferner versucht, an der Stelle einer kontinuierlichen Gleichspannung Impulse verschiedener Frequenzen, Tastverhältnisse und Formen zu verwenden[7, 8]. Die Ergebnisse waren in keinem Falle deutlich

---

[6] *M. Macheboeuf, P. Rebeyrotte, J. M. Dubert* und *M. Brunerie*, Bull. soc. chim. biol. **35**, 334 (1953).

[7] *W. Mach* und *R. Geffert*, Arzneimittelforsch. **3**, 534 (1953).

[8] Herrn Ing. *H. Stricker* sei für seine Hilfe bei diesen Versuchen an dieser Stelle gedankt.

besser, als es bei der Verwendung eines gewöhnlichen Gleichstromes mit gleicher effektiver Spannung der Fall war.

Zu 2. Die Ableitung der Wärme kann durch feste, flüssige oder gasförmige Stoffe erfolgen. Bei der Verwendung von festen oder flüssigen Stoffen ließ sich die Pufferströmung z. B. durch Verwendung von Zellophanbarrieren[9] völlig unterdrücken. Man erhielt jedoch bei der Untersuchung komplizierter Proteingemische, wie eingangs besprochen, eine unerwünschte Verbreiterung der Zonen. Gasförmige Kühlmittel hatten leider bei normalem Druck eine zu geringe Wärmeleitfähigkeit; sogar bei der Verwendung von Wasserstoff[10] in einer kleinen, gekühlten feuchten Kammer rechtfertigten die Ergebnisse nicht den Aufwand.

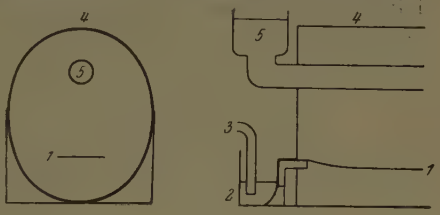


Abb. 2.

Die Abführung der Wärme durch Strahlung sollte die folgende Anordnung (Abb. 2) erleichtern: In den Brennlinien einer elliptischen Röhre befanden sich der Filtrierpapierstreifen und ihm gegenüber eine Röhre mit Trockeneis-Aceton. Durch diese Anordnung sollten die „Kältestrahlen" *(Pohl*[11]*)* im Filtrierpapierstreifen gesammelt werden. Der Effekt war leider gering, er müßte mit anderen Methoden kombiniert werden.

Abb. 3.

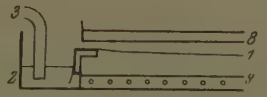


Abb. 4.

Abb. 2—4. *1* Filtrierpapierstreifen; *2* Puffergefäß; *3* Stromschlüssel; *4* elliptisches Blechrohr; *5* Aceton und Trockeneis; *6* rotierende Walzen; *7* Filtrierpapierdochte; *8* Wanne mit Aceton-Trockeneis; *9* Kupferschlange mit Wasser von 95°.

Zu 3. Bei dieser Methode wird die Kühlung durch Verdunsten des Pufferlösungsmittels erreicht. Das Problem lag darin, die verdunstete Flüssigkeit so zu ersetzen, daß keine Pufferströmungen auftreten können. Das wurde versucht durch

a) Zufuhr des Puffers durch eine Anzahl Dochte (Abb. 3), die normal zur Längsrichtung des Filtrierpapierstreifens in Abständen von etwa 2 cm angebracht waren. Um lokale Verschwemmungen zu vermeiden, verrückte man den Streifen während der Versuchsdauer mechanisch

[9] *H. Michl*, Mh. Chem. **83**, 737 (1952).
[10] *H. J. McDonald*, J. Chem. Educat. **29**, 428 (1952).
[11] *R. W. Pohl*, Einführung in die Optik, S. 281. Berlin. 1941.

um eine Dochtbreite. Diese Anordnung ergab deutlich schärfere Auftrennungen als eine solche mit Kühlflächen. Die Zufuhr des Puffers durch eine größere Anzahl Kapillaren oder durch poröses Material gab unbefriedigende Ergebnisse.

b) Als nächstes versuchte man, die Flüssigkeitszufuhr durch Einbringen des Streifens in ein Aerosol zu bewirken. Man besprühte den Streifen fortlaufend mit einer Spritzpistole oder brachte ihn in den Nebel eines Inhalationsapparates. Besonders im ersten Fall war es schwierig, zu erreichen, daß die Flüssigkeitsteilchen gleichmäßig vom

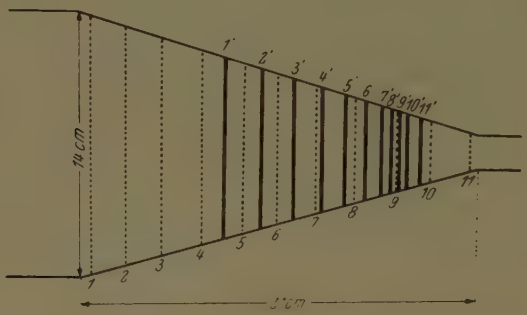


Abb. 5. Filtrierpapier SS 2043 b glatt, $^1/_4$ der nat. Größe; Veronalpuffer pH 8,7; $\mu = 0{,}03$; Spannung 300 V; Stromstärke 8,4 mA (nach 120 Min.); Versuchsdauer 120 Min. 1, 2... Zuckerstreifen zu Beginn, 1', 2'... Zuckerstreifen am Ende des Versuches.

Filtrierpapier aufgenommen wurden und keine Verschwemmungen eintraten.

c) Schließlich versuchte man, den Filtrierpapierstreifen in eine stehende Nebelkammer[12] (Abb. 4) einzuhängen. Hierbei brachte man den Streifen normal zu seiner Fläche in ein starkes Temperaturgefälle, wobei sich oben eine mit Aceton-Trockeneis gekühlte Fläche und unten auf 95° erwärmtes Wasser befand. Bei diesem Temperaturgefälle trat naturgemäß eine kräftige Nebelbildung ein, die zu starke Flüssigkeitsverluste auf dem Filtrierpapierstreifen verhinderte. Eine zu starke Vereisung auf der Unterseite der Kühlfläche mußte vermieden werden. *Holt* et al.[13] beschrieben eine Apparatur, die auf einem ähnlichen Prinzip beruht; das Temperaturgefälle ist jedoch wesentlich kleiner und entsprechend weniger wirksam. Es wurde schließlich empfohlen, den Dampfdruck im Filtrierpapierstreifen durch Zusatz von Glykol, Glycerin oder ähnlichen Stoffen herabzusetzen[14]. Dieses Verfahren hat sich für die Untersuchung empfindlicher Proteine nicht sehr bewährt, da diese zum

[12] *P. Harteck* und *G. Hertz*, Naturwiss. **39**, 206 (1952).
[13] *C. V. Holt*, *K. D. Voigt* und *K. Gaede*, Biochem. Z. **323**, 345 (1952).
[14] *L. Durrum*, J. Amer. Chem. Soc. **73**, 4875 (1951).

Teil ausgefällt oder durch die höhere Temperatur im Streifen denaturiert werden können.

Zu 4. Die einfachste Lösung gelang dadurch, daß man die Pufferströmung und die elektrophoretische Wanderung während des ganzen Versuches gleichsinnig wirken ließ. Das war durch die Anwendung eines ungleich breiten Streifens — etwa in der Form eines Trapezes mit aufgesetzten Rechtecken — möglich (Abb. 5). Die Austestung der Strömungsverhältnisse mit den parallelen Zucker- bzw. Farbstoffstreifen (Abb. 5) zeigte, daß diese bei richtiger Wahl der Dimensionen vom

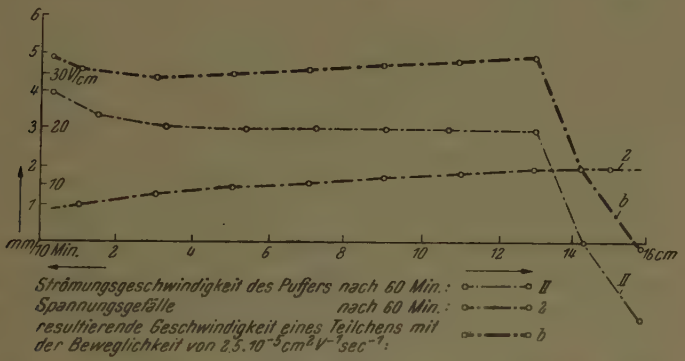


Abb. 6. Papier, Format, Puffer und elektrische Daten wie Abb. 5. Versuchsdauer 60 Min. (7,4 mA).

breiteren Teil des Streifens nahezu in gleicher Entfernung zum schmäleren wandern. Die quantitativen Verhältnisse gibt Abb. 6 wieder. Wie man sieht, verlief während der ganzen Versuchszeit die Pufferströmung im Arbeitsbereich praktisch mit gleicher Geschwindigkeit. Das Spannungsgefälle war nicht mehr an allen Stellen gleich, sondern stieg gegen das schmale Ende des Streifens zu an. Im Idealfall müßte es der Gleichung

$$\frac{du}{dx} = \frac{U\,2}{a^2}\,x$$

(U = gesamte, am Streifen mit der Länge a liegende Spannung, a = Höhe des Trapezes) folgen. Auch die Resultierende zeigte einen Anstieg. Das hatte den Vorteil, daß die schnelleren Teilchen in ein stärkeres Spannungsgefälle gelangen, als die langsameren, wodurch die Auftrennung rascher als in einem homogenen Feld erfolgte. Ein weiterer Vorteil war der, daß man, da der Ausgangspunkt des Versuches normalerweise am breiten Ende liegt, verhältnismäßig viel Substanz auftragen kann. Wanderten dann die Komponenten zu schmäleren Stellen, so waren sie schon so weit aufgetrennt, daß keine Störungen durch zu hohe Konzentrationen mehr zu befürchten waren. Aus dem gleichen Grunde störten auch Verunreinigungen durch Salze usw. weniger. Die gewählten

Dimensionen waren von den näheren Versuchsbedingungen (Spannungsgefälle, Pufferkonzentration) abhängig. Im allgemeinen mußte die Verjüngung ziemlich kräftig sein. Man könnte nun glauben, daß die Anwendung eines geschlossenen Kreises im Sinne der Ringpapierchromatographie besonders günstig wäre, doch war dies bei analytischen Untersuchungen nicht der Fall. Für präparative Zwecke bei Verwendung von

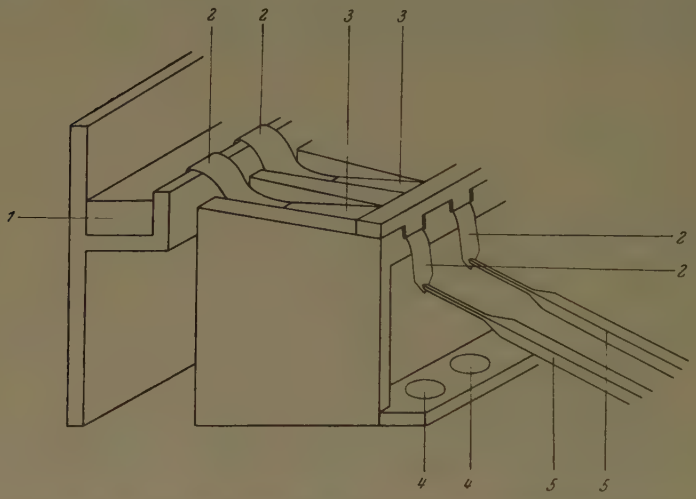


Abb. 7. 1/2 der nat. Größe. *1* Dest. Wasser, Puffer ö. ä.; *2* Filtrierpapierstreifen (WB 28); *3* Stärke, *4* halbkugelförmige Ausnehmungen; *5* Kapillaren.

kreisförmigen Filtrierpapierscheiben von etwa 40 cm Durchmesser mag diese Anordnung gewisse Vorteile bieten.

Die Papierelektrophorese mit dem trapezförmigen Streifen bewährte sich vor allem zur Auftrennung komplizierter Proteingemische (Enzyme der Tabakblätter, Schlangengifte), da während der kurzen Versuchsdauer — 2 bis 3 Stdn. — die Verluste an biologischer Aktivität kleiner waren als bei der Papierelektrophorese bei niedrigen Spannungen. Die Wiedergewinnung der aufgetrennten Substanzen erfolgte durch Eluieren des zerschnittenen Streifens[15]. Eine quantitative Auswertung des angefärbten Diagrammes konnte durch Zerschneiden und Eluieren des Farbstoffes nach *Turba* und *Enenkel*[16] oder *Cremer* und *Tiselius*[17] erfolgen. Es ist zwar grundsätzlich auch eine Auswertung mit lichtelektrischen Instrumenten oder mit der Zylinderlinsen-Graukeil-Methode möglich, doch ist dazu die Verwendung eines zusätzlichen Keiles erforderlich.

---

[15] *F. Sanger* und *H. Tuppy*, Biochemic. J. **49**, 463 (1915).
[16] *F. Turba* und *H. J. Enenkel*, Naturwiss. **37**, 93 (1950).
[17] *H. D. Cremer* und *A. Tiselius*, Biochem. Z. **320**, 273 (1950).

Zonenelektrophorese in Stärke.

Bei manchen Enzymen (z. B. Schlangengiftprotease), vor allem aber bei huminartigen Substanzen aus Tabakblättern, gelang es trotz allen Bemühungen nicht, Ausbeuten von mehr als 10 bis 15% zu erhalten und Adsorptionserscheinungen zu vermeiden. Es erwies sich also als notwendig, nach einem anderen Medium zur Stabilisierung des Puffers zu suchen. Als solche bewährte sich die schon von *Kunkel* und *Slater*[18] empfohlene Kartoffelstärke. Diese wurde jedoch nicht, wie bisher beschrieben, in Form dicker Blöcke zur Anwendung gebracht, sondern wir gossen sie in einer dünnen Schicht auf Glasplatten. Solche Platten ließen sich gut handhaben, sie konnten leicht gekühlt werden und erlaubten deshalb die Verwendung entsprechend höherer Spannungsgefälle (bis etwa 50 V/cm). Die einzelnen Komponenten lokalisierte man entweder durch Mitlaufenlassen eines Farbstoffes, der eine Komponente anfärbt, oder nach der Beendigung des Versuches durch Abklatschen mit einem feuchten Filtrierpapier und Anfärben desselben. Die Eluierung erfolgte durch Absaugen, Zentrifugieren oder langsames Durchsaugen des Lösungsmittels. Abb. 7 zeigt eine Anordnung für letztere Möglichkeit. Mit diesem Verfahren konnten wir[19] — wie an anderer Stelle ausführlich berichtet werden wird — Ausbeuten bis zu etwa 70% der biologischen Aktivität erhalten.

Experimenteller Teil.

Bestimmung des Spannungsgefälles: Mit Pt-Spitzen oder kleinen Stromschlüsseln und rev. Elektroden (Ag/AgCl) griff man Abstände von 2 cm ab und bestimmte mit ausreichender Genauigkeit die Spannungsdifferenz mit einem hochohmigen Voltmeter.

Bestimmung der Strömungsgeschwindigkeit: Auf gleichmäßig 4 cm breiten bzw. trapezförmigen (Maße wie Abb. 5) Filtrierpapierstreifen SS 2043 b glatt zeichnete man alle 2 cm Bleistiftstriche normal zur Längsrichtung. Dann zog man sie durch eine Pufferlösung und spannte sie in eine feuchte Kammer aus Plexiglas (4 × 15 × 20 cm). Nach 10 Min. brachte man auf die Bleistiftzeichen Striche mit Bromphenolblaulösung auf und legte eine Wechselspannung von etwa 300 $V_{eff.}$ an. Wollte man nun die mittlere Strömungsgeschwindigkeit nach 30 Min. messen, so bestimmte man die Lage der Farbstriche nach 25 und 35 Min. mit Hilfe eines Diopters und errechnete aus der Differenz die gewünschte Größe. Bei der Verwendung von Gleichstrom und Glukose als Markierung benötigte man 2 unter identischen Bedingungen laufende Streifen. Diese wurden dann zu den entsprechenden Zeitpunkten herausgenommen, mit Anilinphthalat entwickelt und ausgemessen. Durch Vergleich mit den bei Wechselspannung erhaltenen Ergebnissen ließ sich der Einfluß der Elektroosmose abschätzen. Sie bewirkte im vorliegenden Fall eine Verschiebung der Streifen von etwa 1 cm/Std. zur Kathode.

[18] *H. G. Kunkel* und *R. J. Slater*, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. **80**, 42 (1952).

[19] *H. Michl*, Naturwiss. **41**, 403 (1954); Mh. Chem. **85**, 1240 (1954).

Erzeugung der Gleichstromimpulse[8]*:* Rechteckimpulse von 200 bis 400 Hz, Tastverhältnissen von 1 : 8 bei Amplituden bis 200 V/cm erzeugte man mittels rotierender Zerhacker. Höhere Frequenzen (20000 bis 100000 Hz) bei Tastverhältnissen von 1 : 1 bis 1 : 20 und Spannungsspitzen bis 250 V/cm erreichte man durch eine Kippschaltung, wobei der Streifen als Begrenzer des Thyratrons diente (Abb. 8).

Die Versuchsanordnungen von *2* bis *3c* gehen aus den Abbildungen hervor. Das Spannungsgefälle überschritt nicht 20 V/cm bei einer Streifenlänge von 20 cm.

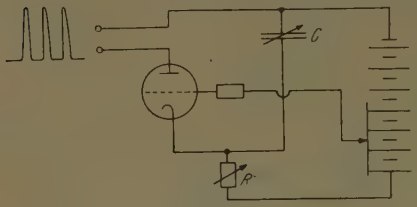


Abb. 8.

Elektrophorese in Stärkeplatten[19]*:* 1 Teil Kartoffelstärke (für 100 cm² etwa 20 g) wurde mit 2 Teilen Puffer aufgeschlemmt, 30 Min. stehen gelassen und dekantiert. Nach fünfmaligem Dekantieren goß man die zähflüssige Masse (Benetzungsgrad 70 bis 80%) auf eine nivellierte, dünne Glasplatte. Diese trocknete man dann bei 50°, bis kein Puffer mehr übersteht (Benetzungsgrad 55 bis 65%), was etwa 10 Min. beanspruchte. Die so präparierte Platte legte man auf die Kühlfläche der Elektrophoreseapparatur (wassergekühlter Metallblock[9] mit einer dünnen Glasplatte zur Isolierung o. ä. — Kühleinrichtungen aus Kunststoff sind *nicht* geeignet) und brachte die Substanz mit einer Kapillare in Form eines Striches normal zur Längsrichtung auf. Der Stromanschluß zu den Puffergefäßen erfolgte durch mehrfach zusammengelegte, mit Puffer getränkte Filtrierpapierstreifen. Die Puffergefäße waren ihrerseits durch Stromschlüssel mit den reversibel arbeitenden Elektroden verbunden. Die angelegte Spannung lag bei 20 bis 50 V/cm. Nach Beendigung des Versuches lokalisierte man die Substanzen durch Abklatschen und hob an den so ermittelten Stellen die Stärke mit einer Spatel ab. Zur Eluierung brachte man sie in die Rinnen der in Abb. 7 gezeigten Anordnung. Es wurde hierbei Wasser, Puffer o. ä. durch einen Streifen aus weichem Filtrierpapier (WB 28) auf die Stärke gebracht und dieses durch eine Zunge aus dem gleichen Papier in die Kapillare gesaugt.

Dieser Arbeit kam eine Zuwendung der Austria Tabakwerke A. G. sowie der Österreichischen Akademie der Wissenschaften zugute, wofür an dieser Stelle gedankt sei.

Molwärme des Chlordioxyds*.

Von

H. Martin und W. Strauß.

Aus dem Institut für Physikalische Chemie der Universität Kiel.

Mit 3 Abbildungen.

(Eingelangt am 6. September 1954.)

Mittels einer Hitzdrahtmethode wird unter Verwendung von CO_2 als Bezugsgas die Molwärme von ClO_2 bei 199 und 279° K durch Präzisionsmessungen der Wärmeleitfähigkeit der hochverdünnten Gase bestimmt. Durch Vergleich des für 199° K gefundenen C_v-Wertes mit den aus optischen Daten berechneten C_v-Werten wird eine in der Literatur hinsichtlich der Grundfrequenz der Deformationsschwingung der ClO_2-Molekel bestehende Unsicherheit beseitigt und damit die Voraussetzung zur genauen Berechnung der Molwärme bei allen Temperaturen geschaffen. Für den Koeffizienten der thermischen Akkommodation von ClO_2 an Platin werden bei 199 bzw. 279° K die Zahlenwerte 1,00 und 0,97 gefunden.

Im Zusammenhang mit Untersuchungen über das chemische Verhalten des Chlordioxyds an einem erhitzten Platindraht haben wir unter Benutzung derselben Versuchsanordnung auch reine Wärmeleitmessungen an hochverdünntem ClO_2 durchgeführt mit dem Ziel, zu Aussagen über die Akkommodation dieses Gases an Platin zu gelangen und seine Molwärme zu bestimmen. Für die Messung der Molwärme lag insofern ein besonderes Interesse vor, als die Berechnung dieser Größe aus optischen Daten mangels sicherer Angaben gerade über die den größten Beitrag zur Schwingungswärme liefernde Deformationsschwingung der ClO_2-Molekel nicht gut möglich war und man eher hoffen konnte, umgekehrt auf Grund von direkt bestimmten C_v-Werten eine Entscheidung zugunsten des einen oder anderen der verschiedenen Grundfrequenzwerte herbeiführen zu können, die in der Literatur für die besagte Schwingung zu finden sind.

---

* Herrn Prof. Dr. *L. Ebert* zum 60. Geburtstag gewidmet.

Wie angedeutet, bedienten wir uns zur Durchführung der Messungen einer Hitzdrahtmethode[1, 2]. Die Methode beruht im Prinzip auf der Messung des Wärmestromes, der von einem im Innern eines Gefäßes ausgespannten und elektrisch aufgeheizten Draht in ein Versuchsgas eintritt, dessen Druck so gering ist, daß die mittlere freie Weglänge des Gases groß gegen die Gefäßabmessungen ist und somit alle vom Heizdraht wegfliegenden Molekeln ohne weitere Stöße unmittelbar an die kalte Gefäßwand gelangen. Für die Wärmemenge, die unter solchen Versuchsbedingungen von den Molekeln eines unter dem Drucke p stehenden Versuchsgases vom Molekulargewicht M in 1 Sek. von dem auf die Temperatur $T_0 + \Delta T$ aufgeheizten Draht nach der bei der Temperatur T_0 gehaltenen Gefäßwand befördert wird, gilt die Gleichung[3]

$$Q = O \cdot \frac{p}{\sqrt{2\,\pi\,M\,R\,T_0}} \cdot \alpha \cdot \left(C_v + \frac{R}{2}\right) \cdot \Delta T,$$

mit welcher die Molwärme C_v des Versuchsgases berechnet werden kann, falls der Akkommodationskoeffizient α des Versuchsgases an der Drahtoberfläche und die Größe O dieser Oberfläche bekannt sind. Bei der Auswertung der Messung muß beachtet werden, daß der Hitzdraht nicht nur infolge des Wärmestromes Q, sondern auch durch Wärmestrahlung und schließlich durch Wärmeleitung über die Drahtenden Energie an die Umgebung abgibt. Während die Energieverluste an den Drahtenden sich durch Anwendung eines zweiten, kürzeren Hitzdrahtes in geeigneter Schaltung[4] leicht kompensieren lassen, ist die Messung oder Eliminierung der Strahlungsverluste zumindest mühsam.

Die Schwierigkeiten lassen sich zum Teil umgehen, indem man auf Absolutmessungen verzichtet und statt dessen den Wärmestrom Q_1, der bei dem zu untersuchenden Gas 1 auftritt, mit dem Wärmestrom Q_2 durch ein Vergleichsgas 2 mit bekanntem C_v- und α-Wert vergleicht. Die Berechnung der gesuchten Molwärme C_{v1} erfolgt dann auf der Grundlage der Gleichung[3]

$$\frac{Q_1}{Q_2} = \frac{p_1}{p_2} \cdot \left(\frac{M_2}{M_1}\right)^{1/2} \cdot \frac{\alpha_1\,(c_{v1} + R/2)}{\alpha_2\,(c_{v2} + R/2)} \cdot \frac{(\Delta T)_1}{(\Delta T)_2}, \qquad (1)$$

die aus dem oben angegebenen Ausdruck für Q durch Quotientenbildung hervorgeht.

Die Messungen, über welche in der vorliegenden Mitteilung berichtet wird, sind solche Relativmessungen. Als Bezugsgas wählten wir CO_2.

[1] *E. Schreiner*, Z. physik. Chem. **112**, 1 (1924).

[2] *A. Eucken* und *K. Weigert*, Z. physik. Chem., Abt. B **23**, 265 (1933). — *A. Eucken* und *A. Bertram*, ebenda **31**, 361 (1936). — *A. Eucken* und *F. U. Franck*, Z. Elektrochem. **52**, 195 (1948).

[3] *A. Eucken*, Lehrbuch der chemischen Physik, Bd. II, 1, S. 392. Leipzig. 1943.

[4] *R. Goldschmidt*, Physik. Z. **12**, 418 (1911). — *Moser*, Dissertation Berlin (1914).

Versuchsanordnung.

Als Meßgefäß diente bei unseren Versuchen eine Vorrichtung, wie sie in Abb. 1 dargestellt ist. In den beiden 20 cm langen und 0,5 cm weiten Glasrohren A und B sind zwei sehr dünne Platindrähte H und K gleichen Durchmessers (0,05 mm), aber verschiedener Länge, zwischen angeschweißten 0,5 mm dicken Platindrähten, die als Stromzuleitungen dienen, mittels eines angehängten Glasgewichtes G koaxial ausgespannt. Die beiden oberen Zuleitungsdrähte und der bei d abzweigende untere Zuleitungsdraht sind bei a, b und c über Glaseinschmelzungen hochvakuumdicht nach außen und im Schutz von Glasrohren nach oben geführt. Die ganze Vorrichtung läßt sich in einen für die Aufnahme eines Temperaturbades bestimmten langen *Dewar*-Zylinder versenken.

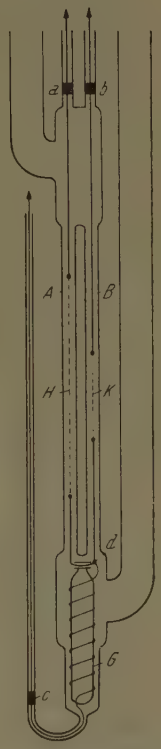


Abb. 1. Meßgefäß.

Die Apparatur, die wir für die Füllung des Meßgefäßes mit den Versuchsgasen benutzten, ist in Abb. 2 schematisiert wiedergegeben. V_1 und V_2 sind 10-Liter-Rundkolben. In Verbindung mit den beiden Gaspipetten P_1 und P_2 und dem Glasspiralmanometer S dienten sie dazu, das Meßgefäß M mit den Versuchsgasen unter Drucken von 10^{-3} bis einigen 10^{-3} Torr zu füllen. Der zwischen den Hähnen H_8 und H_9 eingeschlossene Apparateteil mit dem heizbaren Rohransatz Z und dem 1-Liter-Rundkolben V_3 gestattet, wie später beschrieben ist, zu prüfen, ob merkliche Adsorption von ClO_2 an den Glaswänden stattfindet. Die Rohrleitungen, die den durch die Hähne H_3, H_5, H_8, H_{10} und H_{11} gegen die übrige Apparatur abgegrenzten eigentlichen Meßteil über H_1 mit den Hochvakuumpumpen verbinden, sind, um intensives Evakuieren zu ermöglichen, sehr weitlumig gehalten (und übrigens so angeordnet, daß Wärmeleitmessungen auch an strömenden Gasen vorgenommen werden können). Ein über den Hahn H_{11} angeschlossenes, mit Silikagel beschicktes Adsorptionsrohr A gestattet das Hochvakuum im Meßteil weiter zu verbessern. Vor dem Eindringen von Quecksilberdampf aus der Hg-Diffusionspumpe (Mod. E 3 der Fa. Leybold) oder aus dem jenseits H_{15} angeschlossenen *McLeod*-Manometer schützen die Ausfrierfallen F_1 und F_2.

Näheres über die Brückenschaltung, die zur Messung der Temperatur und der Energieaufnahme des Hitzdrahtes zur Anwendung kam, ist aus dem Schaltbild Abb. 3 ersichtlich. Der Hitzdraht H und der kürzere Kompensationsdraht K befinden sich in benachbarten Brückenzweigen.

Die Widerstände R_3 und R_4 sind gleich. Die Abgleichung der Brücke erfolgt durch die beiden veränderlichen, parallel geschalteten Widerstände R_1 und R_2 mit dem Gesamtwiderstand

$$R = R_1 R_2/(R_1 + R_2).$$

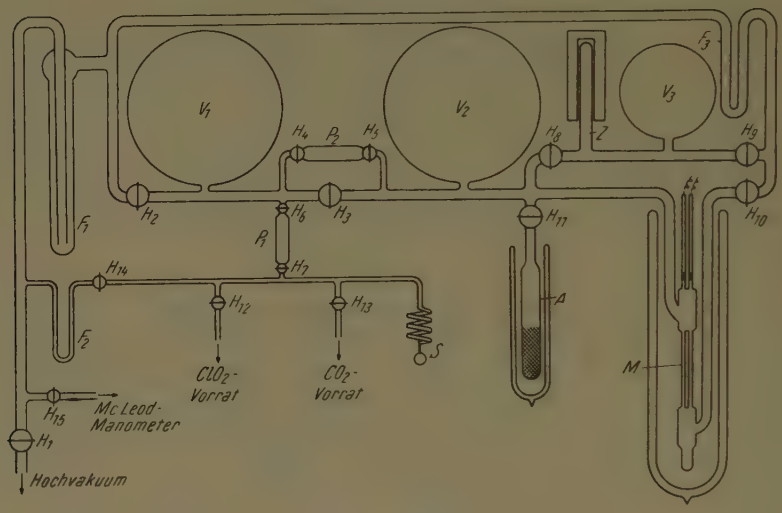


Abb. 2. Apparatur.

Die an R liegende Spannung wird mit Hilfe eines Kompensators gemessen.

Für die Messung von R_1 und R_2 standen ein 2- und ein 5-Dekaden-Präzisionskurbelrheostat (10 × 1 und 10 × 0,1 Ohm bzw. 10 × 1000, 10 × 100, 10 × 10, 10 × 1 und 10 × 0,1 Ohm) mit einer garantierten Genauigkeit von 0,02%, für die Spannungsmessung ein Präzisionskompensator (Type KLPF 3 der Fa. Hartmann & Braun, Frankfurt) von gleicher Genauigkeit zur Verfügung. Mit Hilfe dieses Kompensators wurde die zu messende Spannung gegen die eines *Weston*-Elements abgeglichen; das Gerät ist mit einem Hilfskompensator zur Eliminierung der Temperaturabhängigkeit des *Weston*-Elements ausgerüstet. Zur Sicherung der Forderung $R_3 = R_4$ wurden zwei gleiche luftgekühlte Normalwiderstände (100 Ohm, 0,3 A) verwendet. Als Nullinstrument zur Abgleichung der Brücke und der Spannungen diente das Galvanometer G, welches durch Umlegen des Schalters S in die entsprechenden Stromkreise eingeschaltet werden konnte. Der Brücken- und Heizstrom wurde einer 6-V-Batterie B entnommen und mittels Stöpselrheostaten (R_5 und R_6) reguliert. Nicht mit in das Schalt-

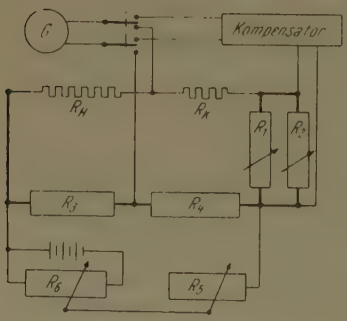


Abb. 3. Schaltschema.

bild aufgenommen ist ein angeschlossenes Pt-Widerstandsthermometer für das Temperaturbad, in welchem sich das die Hitzdrähte enthaltende Meßgefäß befindet.

Elektrische Meßmethode.

Durch die vorstehend an Hand von Abb. 3 beschriebene Schaltung wird erreicht, daß von dem Hitzdraht H nur ein hinsichtlich der Temperatur wohldefiniertes Mittelstück von einer Länge, die gleich der Längendifferenz der Drähte H und K ist, in die Rechnung eingeht, ein Drahtstück also, welches Energie nur abstrahlen und gegebenenfalls an ein Gas abgeben, aber nicht über die Enden verlieren kann.

In diesem Mittelstück vom Widerstand

$$R_H - R_K \equiv R' \tag{2}$$

wird bei abgeglichener Brücke in 1 Sek. die Energie

$$E = i^2 R' = \frac{U^2}{R^2} R' \tag{3}$$

frei; U ist die an den Meßwiderständen R_1 und R_2 vom Gesamtwiderstand $R_1 R_2/(R_1 + R_2) \equiv R$ liegende Spannung, die gemessen wird. Zur Ermittlung von R' und damit der Heizleistung E ist die Kenntnis der Differenz

$$r_H - r_K \equiv r' \tag{4}$$

der Widerstände der Zuleitungen zu den Hitzdrähten H und K erforderlich. Nur in dem kaum realisierbaren Idealfall $r' = 0$ ist $R' = R$, da allgemein

$$R = R' + r' \tag{5}$$

ist.

Auch die genaue Bestimmung der Drahtübertemperatur ΔT durch Hinzunahme einer zweiten Messung mit schwachem Brückenstrom[5] ist, wie sich leicht zeigen läßt, ohne zusätzliche Daten zur Ermittlung der Korrekturgröße r' nicht möglich. Man mißt nach dieser Methode einmal mit einem Brückenstrom, der so schwach ist, daß die Hitzdrähte sich nicht merklich über die Temperatur T_0 der Umgebung erwärmen, ein andermal mit einer höheren Stromstärke, durch welche die Hitzdrähte um ΔT auf eine Temperatur T aufgeheizt werden. Da die Zuleitungen wegen ihres viel größeren (100fachen) Querschnittes in beiden Fällen die Temperatur T_0 behalten oder zumindest ihre Widerstandsdifferenz r_0' unverändert bleibt, ist die Brücke abgeglichen in einem Falle, wenn der Meßrheostat auf

$$\Delta R = R_0 = R_0' + r_0', \tag{6}$$

im anderen, wenn er auf

$$R = R' + r_0' = R_0' (1 + \beta \cdot \Delta T) + r_0' \tag{7}$$

[5] *T. Isnardi*, Z. Elektrochem. 21, 405 (1915).

eingestellt wird. β ist der Temperaturkoeffizient des Platinwiderstandes. Der daraus folgende Ausdruck

$$\Delta R = R - R_0 = R' - R_0' = R_0' \beta \cdot \Delta T \tag{8}$$

für die meßbare Widerstandsänderung beim Aufheizen liefert, wie man sieht, nur Werte für das Produkt $R_0' \cdot \Delta T$, aber nicht für ΔT oder R_0' allein, und somit auch nicht für die Korrektur $r_0' = R_0 - R_0'$, die ja auch für die Ermittlung der genauen Werte der Widerstandsdifferenz $R' = R - r_0'$ nach Gl. (8) und der Heizleistung $E = U^2 R'/R^2$ nach Gl. (3) erforderlich ist.

Wir haben bei unseren Messungen den Zuleitungswiderständen Rechnung getragen durch die Bestimmung einer Apparatekonstante[5]

$$n \equiv \frac{R_0'}{R_0' + r_0'}, \tag{9}$$

die temperaturunabhängig ist, wenn man die Teilwiderstände der aus dem Thermostaten der Temperatur T_0 herausragenden Zuleitungsstücke vernachlässigen kann. Führt man diese Größe n in Gl. (6) ein, so folgt

$$R_0' = n R_0 \tag{10}$$

und hieraus in Verbindung mit Gl. (7) und (8)

$$R' = R_0' (1 + \beta \Delta T) = n R_0 (1 + \beta \Delta T) = n R_0 + \Delta R. \tag{11}$$

Die Ausdrücke zur Berechnung der Heizleistung E und Übertemperatur ΔT lauten dann nach Gl. (3) und (11)

$$E = i^2 R' = \frac{U^2}{R^2} (n R_0 + \Delta R) \tag{12}$$

und

$$\Delta T = \frac{\Delta R}{\beta n R_0}. \tag{13}$$

Um den Einfluß der Zuleitungswiderstände von vorneherein möglichst gering zu halten, also n einen Wert nahe Eins zu geben, haben wir die Zuleitungsdrähte gleich lang und möglichst dick gemacht. Die Hitzdrähte selbst hatten bei einem Durchmesser von 0,0050 cm Längen von 15767 und 4233 cm. Daraus errechnet sich die Differenz ihrer Widerstände bei 0° C zu $R_0' = 5{,}76$ Ohm, während die Messung von R mit sehr kleinem Brückenstrom bei $T_0 = 273°$ $R_0 = 5{,}5990$ Ohm ergab. Einsetzen dieser Werte in Gl. (9) liefert

$$n = 1{,}03,$$

welche Zahl bei allen folgenden Ausrechnungen benutzt wurde[6].

[6] Der Wert $n = 1{,}03$ ist nur auf etwa $\pm 0{,}5\%$ genau. Auf die Genauigkeit der Endergebnisse der hier mitgeteilten Messungen hat ein solcher Fehler jedoch, da es sich um Relativmessungen handelt, bei denen ein Fehler in n größtenteils wieder herausfällt, keinen merklichen Einfluß.

Die Versuchsgase und ihre Einbringung in das Meßgefäß.

Das Chlordioxyd war in einer besonderen Apparatur aus Kaliumchlorat, Oxalsäure und Wasser entwickelt, mit Phosphorpentoxyd getrocknet und durch mehrmaliges Fraktionieren im Hochvakuum sorgfältig gereinigt worden. Die Ampulle, die das hochgereinigte Präparat enthielt, war über den Hahn H_{12} an die Meßapparatur Abb. 2 angeschlossen.

Das als Bezugsgas gewählte Kohlendioxyd war aus Kaliumhydrogenkarbonat, reinst, und verdünnter Salzsäure, reinst, entwickelt und ebenfalls sorgfältig getrocknet und fraktioniert worden. Die Darstellungsapparatur war über den Hahn H_{13} mit der Meßapparatur verblasen.

Das Einfüllen der Gase in das Meßgefäß (M) ging in der folgenden Weise vor sich: Nach der Evakuierung der gesamten Apparatur Abb. 2 wurde die erste Gaspipette P_1 mit Versuchsgas von Atmosphärendruck gefüllt. Dieser Druck wurde mittels des als Nullinstrument gegenüber dem äußeren Luftdruck dienenden Glasspiralmanometers S eingestellt. Nach Entspannung des in P_1 befindlichen Gases in den Kolben V_1 stieg in diesem der Druck auf etwa 1 Torr. Unter diesem Druck wurde dann die zweite Pipette P_2 gefüllt und deren Füllung nach V_2 expandiert. Der Druck im Meßgefäß M hatte dann die gewünschte Größenordnung von 10^{-3} Torr. Durch Wiederholung der Gaszugaben aus der aus dem Vorrat V_1 wieder auf 1 Torr aufgefüllten Pipette P_2 konnte der Druck in M auf das $P = 2$-, 3-, 4fache gesteigert werden.

Da nur Relativmessungen durchgeführt werden sollten, war es weniger wichtig, die absoluten Gasdrucke im Meßgefäß zu kennen, als zu wissen, daß die ClO_2- und CO_2-Drucke bei den zu vergleichenden Messungen jeweils genau übereinstimmten. Hier waren bei dem leicht kondensierbaren Chlordioxyd Fehler durch Adsorption an den Glaswänden oder Absorption im Hahnfett nicht von vorneherein ausgeschlossen.

Zur Feststellung der Gasdruckzunahme, die im Meßgefäß pro Pipettenfüllung eintritt, diente das über den Hahn H_{15} angeschlossene *McLeod*-Manometer und das Meßgefäß selbst, indem dieses als Hitzdrahtmanometer benutzt wurde. Bei diesen Druckmessungen, für welche trockene, CO_2-freie Luft benutzt wurde, wurde so verfahren, daß der Hitzdraht des in Eis stehenden Meßgefäßes zunächst im Hochvakuum auf etwa 10° aufgeheizt und die Brücke durch Einstellen der Parallelwiderstände R_1 und R_2 (Abb. 3) abgeglichen wurde. Dann wurden bei angeschlossenem *McLeod*-Manometer nacheinander 5 Pipettenfüllungen aus P_2 in die Apparatur gegeben, wobei jedesmal der Gasdruck und der die Brücke abgleichende Widerstand R_2 abgelesen wurde. An Hand einer so gewonnenen Eichtabelle (bzw. Eichgeraden im log p-log R_2-Diagramm) konnte man dann leicht die Druckzunahme pro Pipettenzugabe ohne angeschlossenes *McLeod*-Manometer ermitteln; sie betrug, wenn an V_2 noch der Kolben V_3 angeschlossen war, $0{,}95 \cdot 10^{-3}$ Torr.

Um zu prüfen, ob das beschriebene Einfüll- und Abmeßverfahren auch bei ClO_2 einwandfrei arbeitete, wurde ein Vergleich mit reinem trockenem Sauerstoff, bei welchem merkliche Ad- oder Absorptionseffekte nicht zu befürchten sind, wie folgt durchgeführt: Es wurden in die Kolben V_2 und V_3 5 Pipetten ClO_2 gegeben; dann wurde das durch Schließen des Hahnes H_8 in V_3 eingesperrte Gas durch 2stündiges Erhitzen des Rohres Z auf 450° C vollständig in O_2 und Cl_2 zersetzt. Nun wurde die Falle F_3 mit flüssiger Luft gekühlt und der Hahn H_9 geöffnet. So wurde das gebildete Chlor ausgefroren und nach einigem Warten konnte am *McLeod*-Manometer als O_2-Druck der Druck abgelesen werden, den das Chlordioxyd ausgeübt hätte, wenn es nicht vorher zersetzt worden wäre. Die Zersetzung war nötig, weil ClO_2 mit Quecksilber reagiert. Anschließend wurde der gleiche Versuch mit 5 Pipetten O_2 gemacht. Die nach der Expansion abgelesenen Drucke unterschieden sich nicht merklich; im Mittel von je 3 Messungen wurde in beiden Fällen ein Druck von $1{,}30 \cdot 10^{-3}$ Torr $\pm$ 1% gefunden.

Eliminierung der Strahlungsenergie.

Die für das gasgefüllte Meßgefäß durch Einsetzen der gemessenen R_0-, R- und U-Werte in die Gl. (12) und (13) gewinnbaren Werte von $E/\Delta T$ müssen, bevor sie zwecks Berechnung der Molwärme in Gl. (1) eingesetzt werden können, von den in ihnen enthaltenen Strahlungsanteilen befreit werden. Dies kann entweder durch Abzug des gesondert bestimmten Strahlungsanteils oder nach einer von *Eucken*[2] bei Relativmessung benutzten Methode geschehen. Wir haben unsere Messungen zum Teil nach beiden Methoden ausgewertet.

Die erste Methode, bei welcher der bei 1° Übertemperatur ausschließlich infolge der Wärmeleitfähigkeit des Gases auftretende Wärmestrom $Q/\Delta T \equiv W$ nach

$$W = \frac{E}{\Delta T} - \frac{E_s}{\Delta T} \tag{14}$$

berechnet wird, setzt die Kenntnis der in 1 Sek. abgestrahlten Energie E_s bzw. von $E_s/\Delta T$ in Abhängigkeit von der Übertemperatur ΔT voraus. Wir haben uns die entsprechende Funktion für 0° C verschafft, indem wir an dem hochevakuierten, in Eis eintauchenden Meßgefäß für verschiedene Heizstromstärken Wertepaare von U und R bestimmten und aus den erhaltenen Daten unter Benutzung der Ausdrücke (12) und (13) und der Zahlenwerte $R_0 = 5{,}5990$, $n = 1{,}030$ und $\beta = 3{,}90 \cdot 10^{-3}$ Wertepaare von ΔT und E_s (in Watt) ausrechneten. Das Ergebnis ist in Tabelle 1 enthalten. Die Zahlen der Tabelle 1 lassen sich, wie durch quadratische Ausgleichung gefunden wurde, im untersuchten Temperaturbereich durch

$$E_s/\Delta T = 11{,}554 \cdot 10^{-6} + 3{,}233 \cdot 10^{-8} \cdot \Delta T + 2{,}318 \cdot 10^{-10} (\Delta T)^2 \tag{15}$$

darstellen.

Nach der *Eucken*schen Methode wird so vorgegangen, daß die jeweils vor der Zugabe einer neuen Pipettenfüllung gemessenen $E/\Delta T$-Werte

von den nachher gemessenen $E'/(\Delta T)'$-Werten abgezogen und die Differenzen

$$\frac{E'}{(\Delta T)'} - \frac{E}{\Delta T} = \overline{W} \tag{16}$$

für $Q/\Delta T$ in Gl. (1) eingesetzt werden.

Das zweite Verfahren ist, da die in E' und E enthaltenen Strahlungsanteile nicht gleich sind und sich diese Anteile auch bei der Bildung der Quotienten $\overline{W}_1/\overline{W}_2$ für ClO_2 und CO_2 nicht vollständig herausheben, nicht ganz exakt [siehe Gl. (19)]. Wir haben uns jedoch dadurch, daß wir einige Meßreihen sowohl nach dem ersten als auch nach dem zweiten Verfahren auswerteten, überzeugt, daß die nach Gl. (14) berechneten Quotienten W_1/W_2 mit den Quotienten $\overline{W}_1/\overline{W}_2$ nach Gl. (16) bis auf kleine Differenzen in Höhe von zirka 0,5% übereinstimmen. Dieser Befund hat uns bewogen, die Messungen durchweg nach der rechnerisch einfacher zu handhabenden *Eucken*schen Methode auszuwerten und nur in einigen Fällen (bei den 0°-Versuchen) zur Kontrolle auch Gl. (14) und die Strahlungsformel (15) zur Auswertung heranzuziehen.

Tabelle 1.

ΔT	$(E_s/\Delta T)\cdot 10^6$
10,341	12,010
14,259	12,100
18,376	12,284
23,124	12,407
27,811	12,541
43,798	13,499
46,787	13,513

Zur weiteren Vereinfachung der Handhabung von Gl. (16) haben wir die in dieser Gleichung vorkommenden ΔT-Größen mittels Gl. (12) durch ΔR-Größen ersetzt. Der konstante Faktor $\beta\, n\, R_0$ in dem resultierenden Ausdruck

$$\overline{W} = \beta\, n\, R_0 \left(\frac{E'}{(\Delta R)'} - \frac{E}{\Delta R} \right) \tag{17}$$

fällt bei der Quotientenbildung heraus.

Führt man W bzw. $\overline{W}$ an Stelle von $Q/\Delta T$ in Gl. (1) ein und berücksichtigt noch, daß ClO_2 (Gas 1) und CO_2 (Gas 2) stets unter gleichen Drucken eingefüllt wurden und daher hier $p_1 = p_2$ ist, so nimmt Gl. (1) die Gestalt

$$\frac{\alpha_1}{\alpha_2} \cdot \frac{C_{v1} + R/2}{C_{v2} + R/2} = \sqrt{\frac{M_1}{M_2}} \cdot \frac{\overline{W}_1}{\overline{W}_2} \left(\text{bzw.} = \sqrt{\frac{M_1}{M_2}} \cdot \frac{W_1}{W_2} \right) \tag{18}$$

an, in welcher sie bei der Auswertung der nachfolgend mitgeteilten Meßergebnisse verwendet wurde.

Meßergebnisse.

Es wurden zwei Versuchsreihen zu je 4 Versuchen, je eine bei einer Badtemperatur von 0° C und — 78° C (Eis- und Kohlensäurebad) durchgeführt. Jeder Versuch bestand in der Messung von 5 Widerstandswerten R_2 und 5 Spannungswerten U, und zwar vor dem Einlassen der

ersten Pipettenfüllung und nach jeder der insgesamt $P = 4$ Gaszugaben, das Ganze je einmal für ClO_2 und CO_2 als Versuchsgas. Der parallel zu R_2 liegende Meßwiderstand R_1 blieb innerhalb jeder Versuchsreihe konstant auf 5,868 bzw 4,100 Ohm eingestellt.

Als Beispiel ist in Tabelle 2 das Ergebnis des 1. Versuches der 1. Versuchsreihe mit allen Versuchsdaten wiedergegeben.

Die in gleicher Weise gewonnenen Ergebnisse der anderen Versuche sind in den Tabellen 3 und 4 zusammengestellt.

Wie man aus Tabelle 3 ersieht, liegt der nach der *Eucken*schen Methode bestimmte Wärmeleitquotient bei 0° C ein wenig, und zwar um etwa 0,8% über dem nach der Strahlungsformel bestimmten. Die Abweichung ist dem Vorzeichen nach auf Grund der unvollständigen Strahlungseliminierung bei der *Eucken*schen Methode verständlich: Teilt man in Gl. (16) E in einen Strahlungs- und Leitungsanteil, E_s und E_w auf, so kann man

$$\overline{W} = \frac{E_s' + E_w'}{(\Delta T)'} - \frac{E_s + E_w}{\Delta T} = \frac{E_w'}{(\Delta T)'} - \frac{E_w}{\Delta T} + \frac{E_s'}{(\Delta T)'} - \frac{E_s}{\Delta T}$$

schreiben. Da nun, wie man sich an Hand der Zahlenwerte von Tabelle 2 leicht überzeugt, die im Absolutbetrage kleine Differenz $(E_s'/(\Delta T)' - E_s/\Delta T)$ stets negativ ist, so folgt, daß im vorliegenden Fall, wo $W_1/W_2 > 1$ ist, tatsächlich

$$\frac{\overline{W}_1}{\overline{W}_2} = \frac{(E_w'/(\Delta T)' - E_w/\Delta T)_1 + (E_s'/(\Delta T)' - E_s/\Delta T)_1}{(E_w'/(\Delta T)' - E_w/\Delta T)_2 + (E_s'/(\Delta T)' - E_s/\Delta T)_2} >$$

$$> \frac{(E_w'/(\Delta T)' - E_w/\Delta T)_1}{(E_w'/(\Delta T)' - E_w/\Delta T)_2} = \frac{W_1}{W_2} \qquad (19)$$

sein muß. Wenn diese Deutung der Abweichung der $\overline{W}_1/\overline{W}_2$- von den W_1/W_2-Werten richtig ist, muß auch bei — 78° der wahre Wert von W_1/W_2 etwas tiefer als der nach Tabelle 4 gefundene liegen, doch wird die Abweichung hier wegen des geringeren Strahlungsanteils kleiner sein. Bei 0° C wurde bei 10,3° Übertemperatur eine Abstrahlung von 12,010 μW, bei — 78° C und $\Delta T = 10{,}9°$ aber nur eine solche von 9,350 μW gemessen. Wenn man annimmt, daß die am Endwert der Tabelle 4 anzubringende Korrektur etwa im gleichen Verhältnis (12 : 9,3) kleiner ist als beim 0°-Wert, so wird man vermuten, daß der wahre Wert von W_1/W_2 bei — 78° C um 0,6% tiefer, also statt bei 1,064 bei etwa 1,057 liegt.

Berechnung von C_v und α.

Aus den bekannten Grundschwingungsfrequenzen 2350, 1285 und 670 cm^{-1} der CO_2-Molekel errechnen sich mittels der *Planck-Einstein*schen Formel für die Schwingungswärme für CO_2 die in Tabelle 5 zusammengestellten C_v- und $(C_v + R/2)$-Werte.

Tabelle 2[7]. Versuchsbeispiel.

$T_0 = 273$; $R_0 = 5{,}5990$; $n = 1{,}030$; $\beta = 3{,}90 \cdot 10^{-3}$.

Gas	P =	0	1	2	3	4
ClO_2	R_2	435,0	301,6	246,5	216,6	198,6
	R	5,7900	5,7560	5,7316	5,7134	5,6996
	ΔR	0,1910	0,1570	0,1326	0,1144	0,1006
	U (mV) ..	23,77	23,64	23,55	23,48	23,44
	ΔT	8,49	6,98	5,90	5,09	4,47
	$E/\Delta R$	525,7	637,5	751,1	868,3	988,4
	$\overline{W}_1/\beta n R_0$	—	111,8	113,6	117,2	120,1
CO_2	R_2	435,0	307,3	253,1	222,9	203,9
	R	5,7900	5,7581	5,7351	5,7176	5,7039
	ΔR	0,1910	0,1591	0,1361	0,1186	0,1049
	U (mV) ..	23,77	23,64	23,55	23,48	23,44
	ΔT	8,49	7,07	6,05	5,27	4,66
	$E/\Delta R$	525,7	527,8	731,3	836,9	945,3
	$\overline{W}_2/\beta n R_0$	—	102,1	103,5	105,6	108,4
ClO_2	$E/\Delta T$	11,824	14,315	16,893	19,529	22,187
	$E_s/\Delta T$	11,845	11,791	11,753	11,724	11,703
	W_1	—	2,524	5,140	7,805	10,484
CO_2	$E/\Delta T$	11,824	14,121	16,449	18,823	21,261
	$E_s/\Delta T$	11,845	11,795	11,758	11,730	11,710
	W_2	—	2,326	4,691	7,093	9,551
	$\overline{W}_1/\overline{W}_2$ ...	—	1,095	1,097	1,110	1,108
				Mittel:	1,102	± 0,004
	W_1/W_2 ...	—	1,085	1,096	1,101	1,098
				Mittel:	1,095	± 0,003

Tabelle 3.

Messungen bei 0° C.

	Vers. Nr.	Einzelwerte, gemessen bei P = 1	2	3	4	Mittel	Endwert
$\frac{\overline{W}_1}{\overline{W}_2}$	1	1,095	1,097	1,110	1,108	1,102	
	2	1,104	1,108	1,104	1,109	1,106	1,106
	3	1,105	1,108	1,103	1,110	1,107	± 0,002
	4	1,084	1,116	1,103	1,130	1,108	
$\frac{W_1}{W_2}$	1	1,085	1,096	1,101	1,098	1,095	1,097
	4	1,088	1,101	1,101	1,108	1,100	± 0,003

[7] Die verwendeten Zeichen haben dieselbe Bedeutung wie früher. Es ist $R = R_1 R_2/(R_1 + R_2)$; $\Delta R = R - R_0$. Die R-Werte sind in Ohm, die U-Werte in mV angegeben. Es sind ΔT nach Gl. (13), E nach (12),

Tabelle 4.

Messungen bei — 78,5° C.

	Vers. Nr.	Einzelwerte, gemessen bei P = 1	2	3	4	Mittel	Endwert
$\overline{W_1}$ / $\overline{W_2}$	1	1,060	1,069	1,054	1,071	1,064	
	2	1,056	1,063	1,065	1,063	1,062	1,064
	3	1,051	1,067	1,062	1,075	1,064	± 0,002
	4	1,052	1,077	1,076	1,054	1,065	

Tabelle 5. Kohlendioxyd.

T (°K)	C_v	$C_v + R/2$
199	5,727	6,720
220	5,975	6,968
240	6,216	7,209
260	6,456	7,449
273	6,612	7,605
279	6,658	7,651
283	6,727	7,720
293	6,842	7,835

Für den Akkommodationskoeffizienten von CO_2 an Platin sind von *Eucken* und *Frank*[8] bei 200 und 280° K Werte von 0,918 und 0,827 gemessen worden, die wir hier benutzen können, da die Drahttemperaturen bei unseren — 78,5°-Versuchen durchschnittlich um $\Delta T = 4{,}7°$, bei den 0°-Versuchen um $\Delta T = 6{,}0°$ über der Badtemperatur T_0, also bei 199 bzw. 279° K lagen.

Tabelle 6.

T (°K)	$C_{v2} + R/2$	α_2	W_1/W_2[9]	$\sqrt{M_1/M_2}$	$\alpha_1(C_{v1} + R/2) \equiv A$
199	6,720	0,918	1,057[10]	1,238	8,072
279	7,651	0,826	1,097	1,238	8,583

Zur Ermittlung der Molwärme des Chlordioxyds bei $T = 199$ und 279° nach Gl. (18) standen somit die in Tabelle 6 zusammengestellten Daten zur Verfügung. Die Werte des Ausdruckes A in der letzten Spalte sind durch Einsetzen der übrigen Zahlenwerte in Gl. (18) erhalten worden. Sie erlauben die Berechnung der Molwärme

$$C_{v1} = \frac{A}{\alpha_1} - \frac{R}{2}, \tag{20}$$

wenn α_1 bei der betreffenden Temperatur bekannt ist.

$E_s/\Delta T$ nach (15), W nach (14) und $\overline{W}/\beta\, n\, R_0$ nach (17) errechnet. Die Zahlenwerte von E, E_s, W und $\overline{W}$ sind mit 10^{-6} multipliziert zu denken.

[8] *A. Eucken* und *E. U. Frank*, Z. Elektrochem. **52**, 195 (1948).

[9] Genau genommen gelten die W_1/W_2-Werte für die Temperatur $T = T_0 + \overline{\Delta T}/2$, die von denen der Tabelle um 2,5 bzw. 3° abweichen. Die Abweichung spielt aber keine Rolle, da der W_1/W_2-Wert sich zwischen 199 und 279° nur um 4%, pro 1° also höchstens um 0,5‰ ändert.

[10] Korrigierter $\overline{W_1}/\overline{W_2}$-Wert.

Nun ist von vorneherein zu erwarten, daß der Akkommodationskoeffizient von ClO_2 bei der tieferen Temperatur sehr nahe bei 1 liegt, jedenfalls viel näher als der von CO_2. Bei CS_2 an Pt wird ein α-Wert von 0,97 schon bei $-40°$ C erreicht[11]; die Molekeln C_2H_4, CH_3Cl und C_2N_2 haben bei $-74°$ C α-Werte von 0,984, 0,977 und 0,993[12]. Man wird daher keinen großen Fehler machen, wenn man annimmt, bei 199° K sei $\alpha_1 = 1$. Nach Gl. (20) ergibt sich dann als vorläufiger Wert der Molwärme des Chlordioxyds bei 199° K: $C_{v1} = 8{,}072 - 0{,}993 = 7{,}08$ cal · grad^{-1} · mol^{-1}.

Es lag nahe, das vorstehende Ergebnis unserer thermischen Messung mit den C_v-Werten zu vergleichen, die man aus optischen Daten errechnet. Hier ist freilich insofern eine Unsicherheit, als die in der Literatur für die Grundschwingungsfrequenzen angegebenen Werte zwar in den beiden höheren, der asymmetrischen und symmetrischen Valenzschwingung zugeordneten Frequenzen gut, in der niedrigen, der Deformationsschwingung zugeordneten Frequenz aber gar nicht übereinstimmen. Für letztere Frequenz werden Wellenzahlen einerseits[13] von 528 cm^{-1}, anderseits[14] von 447 cm^{-1} genannt.

Auf der Grundlage der neuesten, von *Hedberg*[14] angenommenen Wellenzahlen 447, 945 und 1108 cm^{-1}, also mit der niedrigeren, von *Coon*[14] vorgeschlagenen Deformationsfrequenz 447 cm^{-1}, errechnen sich für $T = 199°$ K folgende Beiträge zur Gesamtschwingungswärme ΣC_s:

Deformationsschwingung	$C_{\text{Deform.}} = 0{,}888,$
asymmetrische Valenzschwingung	$C_{\text{asymm.}} = 0{,}100,$
symmetrische Valenzschwingung	$C_{\text{symm.}} = 0{,}042,$
	$\Sigma C_s = 1{,}030;$

mit der höheren Deformationsfrequenz 528 cm^{-1} ergibt sich $C_{\text{Deform.}} = 0{,}672$ und $\Sigma C_s = 0{,}814$.

Mit diesen Werten für die Schwingungswärme ergeben sich für die Molwärme von ClO_2 bei 199° K die Alternativwerte

$$C_v = \Sigma C_s + 3\,R = 6{,}990 \text{ und } 6{,}774 \text{ cal} \cdot \text{grad}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1},$$

während wir als Ergebnis der Wärmeleitmessungen mit $\alpha_1 = 1$ bei 199° K

---

[11] *K. Schäfer* und *G. G. Grau*, Z. Elektrochem. **52**, 195 (1948).
[12] *A. Eucken* und *A. Bertram*, Z. physik. Chem., Abt. B **31**, 361 (1936).
[13] *C. R. Bailey* und *A. B. D. Cassie*, Proc. Roy. Soc. London, Ser. A **137**, 622 (1932). — *D'Ans* und *Lax*, Taschenbuch für Chemiker und Physiker.
[14] *J. B. Coon*, Physic. Rev. **58**, 926 (1940). — *K. Hedberg*, J. Chem. Physics **19**, 508 (1951).

$$C_{v1} = 7{,}08 \text{ cal} \cdot \text{grad}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$$

gefunden hatten.

Die gute Übereinstimmung des gemessenen mit dem aus der Deformationsfrequenz 447 cm^{-1} berechneten ersten C_v-Wert stellt eine Bestätigung des niedrigeren der bisher strittigen Frequenzwerte dar. Zugleich bestätigt sie die Richtigkeit der vorläufigen Annahme $\alpha_1 = 1$ für 199° K, da mit $\alpha_1 < 1$ $C_{v1} > 7{,}08$ wird. An diesem Sachverhalt ändert sich nichts, wenn man zur Berechnung von C_{v1} an Stelle des korrigierten den um 0,6% größeren, unmittelbar gemessenen $\overline{W}_1/\overline{W}_2$-Wert benutzt; dadurch würde die etwa 1% betragende Abweichung des C_{v1}-Wertes von $C_v = 6{,}990$ etwas vergrößert, aber nicht im Vorzeichen verändert werden. Mit dem Alternativwert $C_v = 6{,}774$ läßt sich der gefundene C_{v1}-Wert also auf keinen Fall zur Deckung bringen, es sei denn, man nähme an, der CO_2/Pt-Akkommodationskoeffizient α_2, der ja auch in unser Ergebnis eingeht, sei bei unseren Versuchen um mindestens 3,8% kleiner gewesen, als in Tabelle 6 angegeben ist; zu einer solchen Annahme besteht aber keine Veranlassung[15].

Da dem vorstehenden Ergebnis nach über die Größe der den größten Beitrag zur Schwingungswärme liefernden Grundfrequenz der ClO_2-Molekel keine Zweifel mehr bestehen, haben wir die Molwärme des Chlordioxyds auf der Grundlage der *Hedberg*schen Daten[14] für ein größeres Temperaturgebiet berechnet und das Ergebnis in Tabelle 7 zusammengestellt.

Tabelle 7. Molwärme des Chlordioxyds.

T	$C_{\text{Deform.}}$	$C_{\text{asymm.}}$	$C_{\text{symm.}}$	ΣC_i	C_v
199	0,888	0,100	0,042	1,030	6,990
220	1,019	0,158	0,074	1,252	7,212
240	1,128	0,222	0,114	1,466	7,426
260	1,222	0,288	0,163	1,673	7,633
273	1,276	0,344	0,199	1,819	7,779
283	1,314	0,382	0,228	1,924	7,884
293	1,350	0,422	0,258	2,029	7,989
303	1,383	0,461	0,289	2,133	8,093
313	1,414	0,500	0,321	2,235	8,195
323	1,443	0,539	0,353	2,335	8,295
333	1,469	0,573	0,383	2,425	8,385
350	1,511	0,643	0,443	2,597	8,557
360	1,533	0,680	0,477	2,690	8,650
370	1,554	0,717	0,510	2,781	8,741

[15] Die selbstverständlich notwendige Voraussetzung der chemischen Stabilität der ClO_2-Molekel am Pt-Draht war bei allen Messungen sicher erfüllt. Bis 50° C ist ein Zerfall am Draht weder chemisch noch thermisch nachweisbar.

Für 279° K ergibt sich nach Tabelle 7 durch Interpolation $C_v = 7{,}821$ und $C_v + R/2 = 8{,}814$. Vergleicht man diesen $(C_v + R/2)$-Wert mit dem nach Tabelle 6 für $\alpha_1 \cdot (C_{v1} + R/2)$ gefundenen Wert 8,583, so sieht man, daß die thermische Akkommodation des Chlordioxyds an Platin offenbar auch bei 0° C noch recht vollkommen ist. Wir finden für den Akkommodationskoeffizienten bei 279° K den Zahlenwert 0,97 gegenüber 1,00 bei 199° K.

Die vorliegende Arbeit ist Teil einer Untersuchung, die von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und vom Fonds der Chemie durch Sachbeihilfen und ein Stipendium unterstützt wurde.

Die Beziehungen zwischen Adsorptionswärmen, Oberflächenspannungen und Reaktionswärmen bei dem Reaktionstypus A starr $+$ B gasförmig $\rightleftarrows$ AB starr.

Von

G. F. Hüttig.

Aus dem Institut für anorganische und physikalische Chemie der Technischen Hochschule Graz.

(Eingelangt am 4. Oktober 1954.)

Wird die gesamte Energietönung eines Vorganges vom Typus A starr $+$ B gasförmig $\rightarrow$ AB starr mit E_1 bezeichnet, die Energie der Chemoadsorption von B an AB mit E_2, die der Oberflächenspannung entsprechende, auf 1 Mol sich beziehende Oberflächenarbeit bei der Phase A mit E_3 und bei der Phase AB mit E_4, so besteht die Beziehung $E_1 + E_3 - E_2 - E_4 = 0$. Der isotherme Abbau nach der *Gibbs*schen Funktion kann nur stattfinden, wenn E_3 vergleichsweise sehr groß (unendlich) ist, derjenige nach der *Langmuir*schen Funktion, wenn E_3 sehr klein (Null) ist.

Wir betrachten eine Reaktion vom Typus A starr $+$ B gasförmig $\rightleftharpoons$ AB starr. Wir schränken einstweilen die Betrachtung auf einen im klassischen Sinne ideal verlaufenden Vorgang ein; das bedeutet, daß der Vorgang streng stöchiometrisch verläuft und daß demnach bei allen Zuständen und Geschehen nur feste Phasen nonvarianter Zusammensetzung vorliegen. Ein Beispiel, das diesen Forderungen ausreichend entspricht, ist etwa $CaO + CO_2 \rightleftharpoons CaCO_3$.

An einer festen Phase müssen wir unterscheiden zwischen den im Kristall-Inneren befindlichen „Innen-Molekülen" und den in Berührung mit der Gasphase stehenden „Oberflächenmolekülen". Wir wollen dies symbolisch so zum Ausdruck bringen, daß wir in der starren Phase A unterscheiden zwischen A_i = Innenmolekülen und A_o = Oberflächenmolekülen und in gleicher Weise bezüglich der starren Phase AB unterscheiden zwischen Molekülen im Zustand $(AB)_i$ und $(AB)_o$.

Um die Durchsichtigkeit der Darlegungen nicht zu belasten, sollen sämtliche Vorgänge und Zustände bei tiefen Temperaturen betrachtet werden. Wir ersparen uns auf diese Weise bei einer Energietönung ($= E$) zu unterscheiden zwischen freier und gesamter Energie. Die im nachfolgenden unterstellten Werte für E sind also auch gleichzeitig die chemischen Affinitäten des betreffenden Vorganges.

Wir wollen im nachfolgenden fünf Vorgänge und deren Energietönungen anschreiben. Aus Gründen der Vergleichbarkeit wird man sich — wenn nicht ausdrücklich etwas anderes vermerkt ist — jeden dieser Vorgänge bei dem gleichen konstanten Druck ausgeführt vorstellen müssen.

$$1.\ A_i + B \rightarrow (AB)_i + E_1.$$

Da in einem nicht allzu dispersen System praktisch nur A_i-Moleküle vorhanden sind, so wird E_1 jene Energie sein, welche man beispielsweise bei dem normalen, zu einer dreidimensionalen stöchiometrischen Verbindung führenden Ablauf im Kalorimeter beobachten kann. In allen Fällen soll die Energietönung auf eine Substanzmenge bezogen werden, welche 1 Mol von A entspricht.

$$2.\ A_o + B \rightarrow (AB)_o + E_2.$$

E_2 ist also jene auf 1 Mol bezogene Energie, welche nach außen abgegeben wird, wenn von einem in der Oberfläche liegenden A_o-Molekül ein Molekül chemoadsorbiert wird. Die Ermittlung des Wertes E_2 aus Adsorptionsisothermen und deren Veränderungen mit der Temperatur und infolge von Alterung war bei uns in den letzten Jahren Gegenstand eingehender Untersuchungen[1].

Sicher ist, daß für thermodynamisch stabile Phasen gelten muß

$$E_2 > E_1.$$

Diese Aussage hat den Rang eines Naturgesetzes, ähnlich wie es feststeht, daß die Bildung einer niederen stabilen Additionsverbindung eine höhere Bildungswärme besitzen muß, als die Bildung von nächsthöheren Additionsverbindungen.

Für den *speziellen Fall*, daß der feste Stoff A ein ideales Ionengitter hat, läßt sich nicht nur formal unterstellen, daß $E_1 = E_2$ vermindert um die Gitterdehnungsarbeit sein muß, sondern es lassen sich die Werte hierfür (also auch von E_2) aus rein chemischen Daten unter Benutzung des *Born*schen Vorstellungskreises berechnen[1].

[1] Vgl. z. B.: *G. F. Hüttig*, Mh. Chem. **85**, 98 (1954), S. 107f., ferner die Diplomarbeiten von *E. Lanzner* bzw. *A. Sonntag*, Technische Hochschule Graz (1954). Die Veröffentlichung von umfassenden systematischen Versuchsreihen, welche *E. Härtl* beobachtet hat, wird vorbereitet.

3. $A_o \rightarrow A_i + E_3$.

Hier ist E_3 jene Energie, welche nach außen abgegeben wird, wenn 1 Mol Oberflächenmoleküle A_o in den Zustand der Innenmoleküle A_i übergeht. Man sieht, daß E_3 identisch ist mit der Oberflächenarbeit $= O$ (bzw. mit der damit im Zahlenwert gleichen Oberflächenspannung), nur daß sich E_3 auf die Menge von 1 Mol und die spezifische Oberflächenarbeit auf jene Anzahl Moleküle A_o bezieht, welche die Oberfläche von 1 cm² bilden.

Für die Bestimmung der Oberflächenarbeit wurden verschiedene experimentelle und rechnerische Methoden angegeben (*Tammann*, *Orowan*, *Fricke*[2] und viele andere), welche aber vielfach wenig befriedigende Übereinstimmung in den Ergebnissen liefern. Ein weiteres Problem ist es, wie die für 1 cm² erhaltenen Daten auf 1 Mol umzurechnen sind; denn nur so kann der Anschluß an die chemischen Daten gewonnen werden. Vor allem hat sich *R. Fricke* auf dem Wege über Kristallgitterbetrachtungen mit diesem Problem beschäftigt. Einfacher und durchaus sinnvoll ist es, die folgende Umrechnungsformel zu benützen:

$$E_3 = O \cdot L \cdot \left(\frac{M}{L\,D}\right)^{2/3}.$$

Hierin bedeutet O die Oberflächenarbeit/cm², L die *Loschmidt*sche Zahl, M das Molekulargewicht des Stoffes und D seine Dichte.

Der feste und der flüssige Zustand sind (im Gegensatz zu dem gasförmigen Zustand) dadurch definiert, daß E_3 einen positiven Wert hat. Bei harten Stoffen ist E_3 groß, bei Gelen ist es klein.

Die Größe des Wertes E_3 ist auch maßgeblich dafür, ob sich der Vorgang A starr $+$ B gasförmig $\rightarrow A\,B$ starr mehr dem idealen klassischen Verlauf oder seinem Gegenteil nähert. In einer früheren Mitteilung[3] haben wir in bezug auf die Abbauisotherme für den ersteren Fall die *Gibbs*sche Funktion, für den gegenteiligen Fall die *Langmuir*sche Funktion als zuständig postuliert. Für die dazwischen liegenden Systeme wurde eine Gleichung aufgestellt (ebenda, S. 115f.), in welche ein Exponent α eingeführt wurde, dessen zwischen 0 und 1 liegender Wert dem Ausmaß der Annäherung an den einen bzw. den anderen Grenzfall Rechnung trägt. Dieser Wert für α war dort eine empirisch zu ermittelnde Konstante, welche den realen Beobachtungen Rechnung trägt. Ihre naturwissenschaftliche Sinngebung erhält sie durch den Umstand, daß α eine eindeutige Funktion von E_3 ist. Für die Grenzfälle gilt, daß bei $E_3 = \infty$ das $\alpha = 0$ wird (*Gibbs*sche Funktion) und bei $E_3 = 0$ das $\alpha = 1$ ist (*Langmuir*sche Funktion).

---

[2] *R. Fricke*, Naturwiss. **31**, 469 (1943); **30**, H. 36 (1942).
[3] *G. F. Hüttig*, loc. cit., S. 110.

In der komplexchemischen Betrachtungsweise stellt ein Innenmolekül einen Zustand dar, bei welchem sämtliche Koordinationsstellen chemisch abgesättigt sind, wohingegen bei einem Oberflächenmolekül die letzte (im allgemeinen die sechste) Koordinationsstelle unbesetzt ist. Die Energie E_3 ist in diesem Vorstellungskreis jene Energiemenge, welche bei der Besetzung der letzten freien Koordinationsstelle durch ein gleichartiges Molekül frei wird. In einer früheren Mitteilung[4] wurde am Beispiel des Kupfers gezeigt, daß E_3 in erster Näherung ein Sechstel der Sublimationswärme beträgt. Analoge Darlegungen wurden auch in bezug auf die Kanten- und Eckatome vorgenommen und auch Beispiele aus der reinen Komplexchemie herangezogen.

$$4.\ (AB)_o \rightarrow (AB)_i + E_4.$$

In der gleichen Weise, wie E_3 die auf 1 Mol bezogene Oberflächenarbeit der festen Phase A ist, ist E_4 die auf 1 Mol bezogene Oberflächenarbeit der festen Phase AB.

$$5.\ A_o + (AB)_o \rightarrow A_o \cdot (AB)_o + E_5.$$

Diese Gleichung betrifft den Vorgang des „Zusammenwachsens" der festen Phase A mit der festen Phase AB an ihren Oberflächen. Der Wert E_5 wird in den meisten Fällen Null bzw. negativ sein. („Die beiden festen Phasen benetzen sich gegenseitig nicht.") Das bedeutet, daß ein solcher Vorgang selbsttätig nicht stattfindet, sondern daß sogar im Gegenteil dort, wo eine solche Phasengrenzfläche entsteht (wie etwa im Verlauf eines Abbaues), diese nur einen Zwischenzustand darstellt, der sich mit der Zeit „entzahnt". Ist jedoch E_5 sowohl größer als E_3 wie auch E_4, so resultiert eine feste Lösung zwischen A und AB.

Die in den vorangehenden fünf Gleichungen auftretenden Energiegrößen legen sich gegenseitig teilweise fest und bestimmen die Richtung, in welcher der Vorgang $A_{st} + B_{gf} \rightleftharpoons AB_{st}$ stattfindet. Die markantesten Merkmale seien im nachfolgenden kurz umrissen.

Aus der Differenz der Gl. (2) — (1) und Einsetzen der aus den Gl. (3) bzw. (4) errechneten Ausdrücke für E_3 bzw. E_4 ergibt sich die Beziehung

$$E_1 + E_3 - E_2 - E_4 = 0. \qquad (I)$$

Es ist also grundsätzlich möglich, aus drei bekannten E-Werten den vierten zu errechnen.

Die Bildung der dreidimensionalen chemischen Verbindung kann nur stattfinden, wenn E_1 positiv ist, wenn also der Ausdruck $(E_2 + E_4 - E_3)$

[4] *W. E. Kingston* und *G. F. Hüttig*, The Physics of Powder Metallurgy, S. 8f. New York: McGraw-Hill Book Company. 1951.

positiv ist. Man sieht also, daß die Energie der Bildung der Oberflächenmoleküle $(AB)_o$ und deren Tendenz, in Innenmoleküle $(AB)_i$ überzugehen, die Verbindungsbildung fördert, wohingegen das Bestreben der Phase A, aus Oberflächenmolekülen A_o Innenmoleküle A_i zu machen, die Verbindungsbildung behindert.

Im Gleichgewicht ist $E_1 = O$, es gilt also hier

$$E_2 + E_4 - E_3 + 0. \qquad \text{(II)}$$

Der Ablauf der Gesamtreaktion A starr $+ B$ gasförmig $\rightarrow AB$ starr $+ E_1$ geht so vor sich, daß die Phasengrenzfläche zwischen A und AB den festen Bodenkörper durchschreitet, indem sie vor sich die Phase A hat und hinter sich die fertig gebildete Phase AB hinterläßt. Der sich periodisch wiederholende Gesamtvorgang läßt sich als die Summation der folgenden Teilvorgänge verstehen:

Ein Molekül B addiert sich an die in der Phasengrenzfläche liegenden Verzahnung $A_o \cdot (AB)_o$ an. Das ergibt die Teilvorgänge

$$\begin{aligned}
A_o \cdot (AB)_o &\rightarrow A_o + (AB)_o - E_5, && \text{(a)}\\
A_o + B &\rightarrow (AB)_o + E_2, && \text{(b)}\\
(AB)_o &\rightarrow (AB)_i + E_4, && \text{(c)}\\
A_i &\rightarrow A_o - E_3, && \text{(d)}\\
A_o + (AB)_o &\rightarrow A_o \cdot (AB)_o + E_5, && \text{(e)}
\end{aligned}$$

also insgesamt:

$$A_i + B \rightarrow (AB)_i + E_2 + E_4 - E_3.$$

Einfluß der Teilchengröße auf das Kornwachstum von Sintermetall.

Von

Kazuhiko Ogawa*, Gentaro Matsumura und Daizo Okubo***.**

Mit 2 Abbildungen.

(Eingelangt am 5. Oktober 1954.)

Einleitung.

Der Einfluß der Teilchengröße auf die physikalischen Eigenschaften von Sintermetall wurde von *H. H. Hausner*[1, 2], *J. F. Kuzmick*[3], *P. R. Kalischer*[4] und anderen studiert. In diesen Abhandlungen wurden jedoch bezüglich des Einflusses der Teilchengröße auf das im Verlaufe der Sinterung eintretende Kornwachstum fast nur Vermutungen geäußert, ohne daß entsprechende Beobachtungen vorlagen. In diesen Versuchen müssen, da die verwendeten Pulver hinsichtlich der Teilchengröße, -gestalt und -verteilung nicht homogen waren, die Berührungsverhältnisse der einzelnen Partikeln örtlich sehr verschieden gewesen sein. Deshalb konnte dort diese interessante Frage nicht klargestellt werden. Im Gegensatz zu dieser Verschiedenheit wurden in der vorliegenden Arbeit, welche den Einfluß der Teilchengröße auf das Kornwachstum während der Sinterung betrachtet, mehrere Größen homogen kugeliger Silberteilchen sorgfältig hergestellt. Infolgedessen konnte eine Aussage über dieses interessante Problem gemacht werden.

---

* Metallurgisches Laboratorium, Faculty of Science, Kyoto University, Kyoto, Japan.

** The Government Industrial Research Institute, Nagoya, Japan.

*** Tungaloy Products Co. Ltd., Kawasaki, Japan.

[1] *H. H. Hausner*, Mat. Meth. **24**, 98 (1946).

[2] *H. H. Hausner*, Powder Met. Bull. **3**, 4 (1948).

[3] *J. F. Kuzmick*, Bibl. Scient. Ind. Rep. **1**, 1251 (1946).

[4] *P. R. Kalischer*, Symposium on Powder Metallurgy, A. S. T. M., Philadelphia Pa. 31 (1943).

Experimenteller Vorgang.

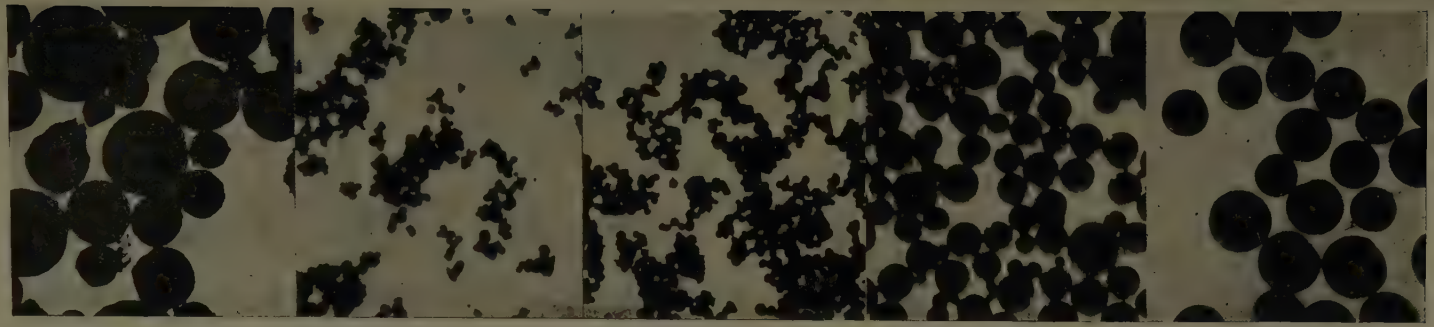
Jedes Pulver wurde hergestellt durch Kugeligmachen von Silberpulver nach der Methode von *F. Sauerwald* und *L. Holub*[5]. Bei dieser Methode wird das Silberpulver mit Magnesiumoxyd gemischt und über den Schmelzpunkt des Silbers erhitzt. Nach dem Erkalten wird das Magnesiumoxyd durch Dekantation mit Wasser entfernt und das zurückbleibende Silber mit verd. Essigsäure gewaschen, um anhaftendes Magnesiumoxyd vollkommen zu entfernen. Die so erhaltenen kugeligen Pulver wurden nach ihrer Teilchengröße so gleichmäßig als möglich getrennt, indem die Sedimentationsmethode wiederholt angewandt wurde. Als Verteilungsmedium wurde 0,003 molare, wäßrige Natrium-metaphosphatlösung verwendet und zwecks Erleichterung der Trennung ein Ultraschallvibrator benutzt. Die Ausgangsmaterialien und die Trennungsmethoden für jede Gruppe zeigt Tabelle 1.

Tabelle 1. Herstellungsmethoden für verschiedene kugelige Silberpulver mit gleichförmiger Teilchengröße.

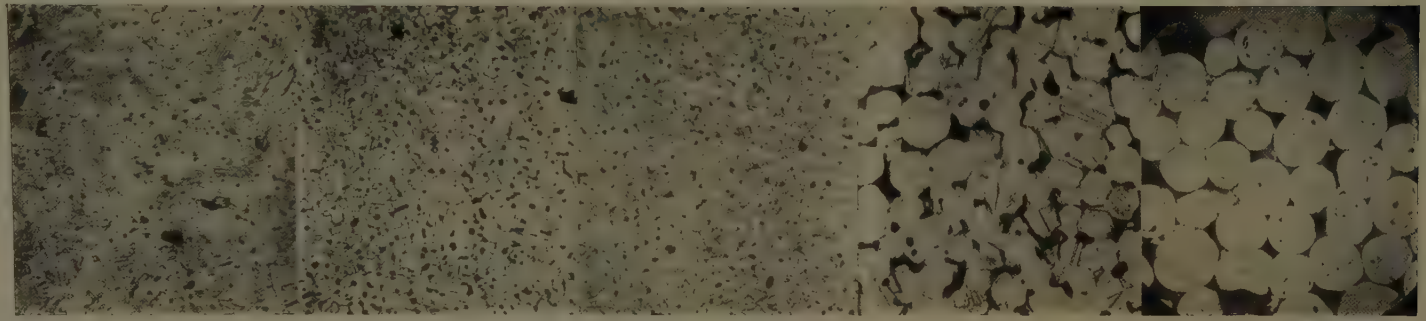
Mittlere Teilchendurchmesser	Ausgangsmaterial	Herstellungsmethode	Teilchengrößenbereich
$> 43\ \mu$	Elektrolytisches Ag-Pulver	Klassifizieren durch Sieben, Sedimentieren und Dekantieren; Kugeligmachen nach *Sauerwald* und *Holub*	$> 43\ \mu$
43—10 μ	Elektrolytisches Ag-Pulver	Wiederholung des Kugeligmachens und der Klassifizierung durch Sedimentieren und Dekantieren	25—43 μ (mittlerer Durchmesser 38 μ)
10—1 μ	Elektrolytisches Ag-Pulver	Wiederholung des Kugeligmachens und der Klassifizierung durch Sedimentieren und Dekantieren	6—17 μ (mittlerer Durchmesser 9 μ) 3—7 μ (mittlerer Durchmesser 5 μ)
$< 1\ \mu$	Silberoxyd aus $AgNO_3$ und NaOH	Kugeligmachen durch Erhitzen des Gemisches von Silberoxyd und Magnesiumoxyd auf 1050° C. Nach Entfernung des MgO mit Essigsäure Klassifizierung durch Sedimentation und Dekantation	0,5—2,5 μ (mittlerer Durchmesser 1,5 μ)

Im Falle des groben Pulvers ($> 30\ \mu$) wurde, da es sehr schwierig ist, sehr feines Pulver, das an groben Partikeln haftet, zu entfernen, das Kugelig-

[5] *F. Sauerwald* und *L. Holub*, Z. Elektrochem. **39**, 750 (1933).



$d_0 = 1{,}5\ \mu$ Vergrößerung: 10 000fach.	5 μ 150fach	9 μ 150fach	38 μ 150fach	125 μ 75fach



$d = 17\ \mu$ Vergrößerung: 150fach.	14 μ 150fach	15 μ 150fach	34 μ 150fach	65 μ 75fach

Abb. 1.

machen wiederholt, so daß beim Wiederschmelzen das feine Pulver von den groben Partikeln aufgenommen werden konnte.

Die Partikeln zeigt die obere Reihe der Abb. 1. Da das sphärische Pulver keine große Zusammenbackfähigkeit hat, wurden die einzelnen Preßlinge in der Hauptsache aus elektrolytischem nadeligem Silber gefertigt, wobei das Probepulver nur den obersten Teil der Probe bildete. Jede Probe wurde mit 1 t/cm² gepreßt und an der Luft 2 Stdn. bei 900° gesintert. Die Anheizgeschwindigkeit betrug 300° stündlich. Die Strukturen werden in der unteren Reihe der Abb. 1 gezeigt.

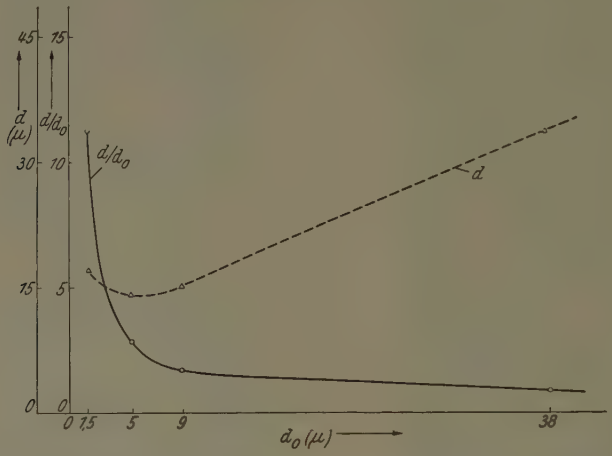


Abb. 2. Gestrichelte Kurve: Abhängigkeit des mittleren Korndurchmessers d (Ordinate) von der ursprünglichen Teilchengröße d_0 (Abszisse) nach 2stündiger Sinterdauer. — Voll ausgezogene Kurve: Beziehung zwischen relativem Korndurchmesser d/d_0 (Ordinate) und ursprünglicher Teilchengröße d_0 (Abszisse) nach 2stündiger Sinterdauer.

Als Ätzflüssigkeit diente ein Gemisch gleicher Raumteile von 10%iger wäßriger Ammonpersulfat- mit 10%iger Kaliumcyanidlösung. Der mittlere Partikeldurchmesser d_0 wurde optisch und elektronenmikroskopisch gemessen und der mittlere Korndurchmesser d bestimmt durch Vergleich unseres Photos mit dem Standardphoto der A. S. T. M. In Abb. 2 zeigt die ausgezogene Linie die Beziehung zwischen d/d_0 und d_0. Wenn man das Pulver mit einer Feinheit unter 9 μ verwendet, wird die Kornstruktur nach dem Sintern gröber als anfangs. Außerdem war beim Sintern des Pulvers unter 1,5 μ die Kornstruktur inhomogen und wies etwa 20% abnorm grobes Korn (etwa 75 μ) auf, wie in Abb. 1 gezeigt wird. Beim weiteren Sintern wächst das Korn, wie Tabelle 2 zeigt.

Diskussion.

Die experimentellen Ergebnisse vorliegender Arbeit führten zu folgenden Überlegungen:

A. In den früheren Arbeiten, bei welchen elektrolytisch oder mechanisch zerkleinerte Pulver verwendet wurden, wurde das bemerkenswerte Kornwachstum zwischen allen Teilchen immer beobachtet, selbst wenn die Teilchen mehr als 40 μ maßen. In unseren vorliegenden Versuchen wurde

hingegen ein solch bemerkenswertes Kornwachstum schon bei Verwendung unserer kugeligen Partikeln von 20 μ nicht beobachtet. Es trat nicht ein oberhalb einer bestimmten Teilchengröße des Pulvers. Diese Teilchengröße entspricht einem $d/d_0 \leqq 1$ und beträgt ungefähr 30 μ, wie in Abb. 2 gezeigt wird.

Tabelle 2.

(Einheit: μ.)

Sinterungsdauer (Stdn.)	Partikelgröße				
	1,5	5	9	38	$125 = d_0$
2	17	14	15	34	65
5	60	30	32	34	65
10	65	30	32	34	65
20	65	30	32	34	65
50	65	30	32	34	65

B. Unterhalb dieser Teilchengröße wurde natürlich die Geschwindigkeit des Kornwachstums um so mehr beschleunigt, je feiner das Ausgangsteilchen war.

Unter Berücksichtigung der zitierten Literatur[6–17] über den Mechanismus der Sinterung kann die vorliegende Arbeit folgendermaßen interpretiert werden:

1. Ein Preßling aus feineren Partikeln ist instabil wegen seiner größeren Grenzfläche und seiner daher größeren Grenzflächenenergie; und vom Standpunkt der Verdampfung, Kondensation und Oberflächendiffusion sollte das Sintern um so leichter und daher bei um so niedrigerer Temperatur vor sich gehen, je feiner die Ausgangspartikeln sind[11, 17].

2. Was die Änderung der Poren betrifft[8, 18], so verursacht das Sintern

---

[6] *G. C. Kuczynski*, J. Appl. Physics **21**, 632 (1950).

[7] *G. C. Kuczynski*, J. Metals **185**, 169 (1949).

[8] *F. N. Rhines*, J. Metals **188**, 378 (1950).

[9] *G. C. Kuczynski*, J. Appl. Physics **22**, 344 (1951).

[10] *J. H. Dedrick* und *A. Gerds*, J. Appl. Physics **20**, 1042 (1949).

[11] *G. F. Hüttig*, Kolloid-Z. **97**, 227, 281 (1941); **98**, 6, 263 (1942); **104**, 161, 189 (1943).

[12] *G. F. Hüttig*, Z. Elektrochem. **54**, 89 (1950).

[13] *J. Frenkel*, J. Phys. U. S. S. R. **9**, 385 (1945).

[14] *A. J. Shaler* und *J. Wulff*, Ind. Eng. Chem. **40**, 838 (1948).

[15] *A. W. Postlethwaite* und *A. J. Shaler*, in *W. E. Kingston*, The Physics of Powder Metallurgy, S. 189. New York. 1951.

[16] *J. K. Mackenzie* und *R. Shuttleworth*, Proc. Physic. Soc. **62**, 833 (1949).

[17] *W. E. Kingston* und *G. F. Hüttig*, in *W. E. Kingston*, The Physics of Powder Metallurgy, S. 1. New York. 1951.

[18] *C. G. Goetzel*, The Influence of Processing Methods on the Structure and Properties of Compressed and Heat Treated Copper Powders. Dissertation, S. 45, Columbia University, New York (1939).

erst ein Größenabnahme der Zwischenräume zwischen den Teilchen, welche dann sich zu kleinen Löchern runden. Währenddessen tritt Kornwachstum mit beträchtlich erhöhter Geschwindigkeit ein, und das Ergebnis ist eine Kornstruktur, in welcher die meisten Körner eine Anzahl feiner Poren aufweisen, welche ihren Ursprung in den Zwischenräumen zwischen den Partikeln haben. Insbesondere hat ein Preßling aus feinem Pulver kleinere, aber mehr Poren. So kleine Poren haben auch eine höhere Oberflächenenergie, daher nehmen sie rascher kugelförmige Gestalt an, und kleine runde Poren sind ein viel weniger wirksames Hindernis gegen eine Wanderung der Korngrenzen.

Danksagungen.

Die Autoren möchten ihren aufrichtigen Dank den Herren Prof. Dr. *Keizo Iwase*, unter dessen Führung diese Arbeit ausgeführt wurde, und Prof. Dr. *Gustav F. Hüttig* für seine wertvollen Ratschläge ausdrücken. Sie sind auch vielen anderen Forschern verpflichtet, welche sie bei dieser Arbeit so freundschaftlich beraten haben.

Ein Beitrag zur elektronenmikroskopischen Darstellung der Oberflächen kleiner Teilchen.

Von

E. Koberstein*.

Aus der Forschungsstelle für Elektronenmikroskopie der Technischen Hochschule Graz.

Mit 6 Abbildungen.

(Eingelangt am 28. September 1954.)

Es wird ein Verfahren zur Herstellung von „Mikroabdrücken" beschrieben, das sich besonders für die elektronenmikroskopische Darstellung der Oberflächen kleiner Teilchen in der Größenordnung zwischen 0,5 und 50 μ eignet. Das Verfahren ist sehr einfach durchzuführen und benötigt außer dem Übermikroskop keine zusätzlichen Vakuum- und Hochspannungsgeräte.

Als Anwendungsbeispiel wird über eine Untersuchung der Mikromorphologie und der Alterungsvorgänge an Teilchen verschiedener Karbonat- und Sulfatfällungen berichtet.

1. Einleitung.

Der Einsatz des Übermikroskops auf den verschiedensten Arbeitsgebieten brachte in den letzten Jahren die Entwicklung einer größeren Anzahl von elektronenmikroskopischen Präparationsmethoden mit sich[1]. Diese gestatten es, auf dem Umweg über den „Abdruck" sub-lichtmikroskopische Strukturen an Proben größerer Ausdehnung zu erkennen. Auch bei kleinen Teilchen, die aber bei direkter Betrachtung auf Grund ihrer Massendicke lediglich als „Schattenrisse" abgebildet werden, vermitteln entsprechende Präparationsmethoden wesentlich detailliertere Einblicke.

Die einzelnen Präparationsmethoden haben meist bestimmte Anwendungsgebiete, wo sie sich vorteilhaft einsetzen lassen, manche wurden

* Derzeitige Adresse: Konstanz a. Bodensee, Reichenaustr. 13—19.

[1] Zusammenfassende Darstellung: *H. König*, Ergebn. exakt. Naturwiss. **27**, 188 (1953).

auch nur für ganz spezielle Fragestellungen entwickelt. Die meisten dieser Verfahren werden wohl dazu benutzt, um übermikroskopisch kleine Strukturen an Gebilden makroskopischer Ausdehnung sichtbar zu machen, also zum Beispiel Mikrostrukturen von keramischen Formkörpern, Metallschliffen, Glas- und Kristallflächen usw.

Hier soll jedoch nur von Verfahren die Rede sein, die es erlauben, Abdrücke von Teilchen des kolloiden und des daran unmittelbar anschließenden grobdispersen Größenbereiches (zirka 10^{-5} bis 10^{-2} cm) herzustellen, deren Teilchengröße entweder bereits so hoch liegt, daß eine Durchstrahlung nicht mehr möglich ist, oder die auf Grund ihrer hohen Masse auch bei sehr kleinen Teilchengrößen nicht mehr durchstrahlbar sind. Für diesen speziellen Zweck sind in der Literatur einige Verfahren vorgeschlagen worden. So vor allem die Umhüllung mit Kohlenstoff und Silizium-Monoxyd in dünnsten Schichten[1, 2, 3], sowie das Einbetten der kolloiden Substanz in dünne Lackfolien und Betrachtung dieser „Abdrücke" nach dem Herauslösen bzw. Ablösen der eigentlichen Probe.

Alle diese Verfahren haben ihre Vor- und Nachteile und es hängt in erster Linie von der Zielsetzung der Untersuchung sowie von der Natur der Probesubstanz ab, welche Methode am zweckmäßigsten eingesetzt wird.

So erlaubt zum Beispiel das Lackabdruckverfahren, das ähnlich wie bei Lackabdrücken an makroskopischen Flächen gehandhabt wird, nicht, die eigentliche Probesubstanz vorher in natura zu betrachten, das Elektronenbeugungsbild aufzunehmen usw. Außerdem bestehen auch noch erhebliche präparative Schwierigkeiten.

Das Kohlenstoffumhüllungsverfahren hat in bezug auf die Teilchengröße ein ganz bestimmtes Anwendungsgebiet, wo es ausgezeichnete Ergebnisse liefert. An größeren Teilchen, bei denen es meist darum geht, feinste Oberflächenstrukturen kenntlich zu machen, reicht aber die mechanische Stabilität auch guter Kohlehüllen oft nicht mehr aus. Durch Aufplatzen der Hüllen bzw. Einfaltungen wird dann die eigentliche Struktur manchmal mehr verdeckt als herausgestellt.

Dies kann nach dem unten beschriebenen Verfahren vermieden werden, das hier besonders für Reihenuntersuchungen bei Vorliegen größerer Teilchen (etwa 500 mμ bis 50 μ) vorgeschlagen werden soll. Solche Aufgabenstellungen ergeben sich häufig bei Anwendung des Übermikroskopes auf dem Gebiete der anorganischen Festkörperchemie und -physik. In Analogie zu den Abdruckverfahren an makroskopischen Flächen wird das Verfahren im folgenden „Mikroabdruckverfahren" genannt.

[2] *H. König* und *G. Helwig*, Z. Physik **129**, 491 (1951).

2. Beschreibung des Mikroabdruckverfahrens.

Die Präparate werden, wie sonst üblich, durch Aufstäuben, Sedimentieren usw. auf die mit einer Kollodium- oder Formvar-Folie belegte Objektträgerblende gebracht. Hierauf setzt man mittels einer Kapillare einen Tropfen der wäßrigen Lösung einer organischen Substanz (bei den vorliegenden Beispielen wurde Dextrin bzw. Tylose verwendet) in entsprechender Konzentration (hier zirka 0,5%) auf die Objektträgerblende und läßt diese eintrocknen. Ob sich andere Stoffe besser bewähren, muß weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben. (Möglicherweise könnten Substanzen mit kleinerem Molekül ein höheres Auflösungsvermögen ergeben.) Bei wasserlöslichen Proben muß natürlich ein anderes Lösungsmittel für die Abdrucksubstanz gewählt werden.

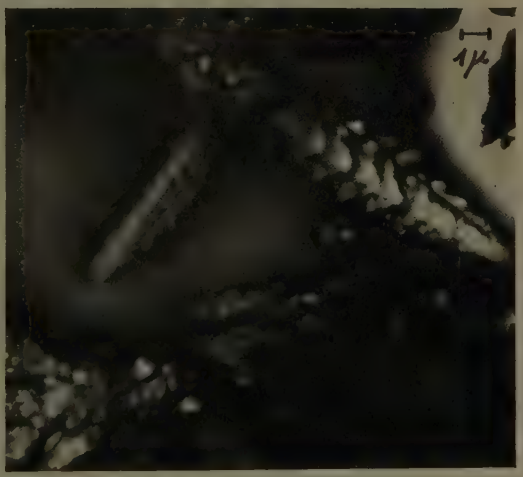


Abb. 1. Wasserglasabdruck von Kupferpulver. El.-opt. Vergr.: 1200 ×, ges. Vergr.: zirka 4000 ×.

Die Umwandlung der organischen Abdrucksubstanzen in unlöslichen Kohlenstoff geschieht durch kurzzeitige Elektronenbestrahlung. Dies kann bei einer großen Anzahl von Präparaten in einer besonderen Vakuumglocke ausgeführt werden; hat man aber nur wenige Präparate, so kann die Graphitierung im Elektronenmikroskop vorgenommen werden. Das Verfahren benötigt dann also keine zusätzlichen Vakuum- und Hochspannungsapparaturen. Nach der Graphitierung, die in unserem Falle in einem 2 bis 3 Min. dauernden Bestrahlen mit 60 kV Elektronen im Übermikroskop bestand, wird nun das eigentliche Präparat ebenso wie bei den Umhüllungsverfahren mit einem geeigneten Lösungsmittel herausgelöst. Bei der Betrachtung der Abdrücke sind aus Gründen der Durchdringungsfähigkeit hohe Strahlspannungen (hier 80 und 100 kV) von Vorteil.

Organische Substanzen, die in Kohlenstoff übergeführt werden, sind für Abdrücke an Stoffen geeignet, welche sowohl in alkalischen als auch in sauren, reduzierenden oder neutralen, aber nicht in stark oxydierenden Medien gelöst werden können.

Um auch saure, oxydierende Lösungsmittel anwenden zu können, wurde versucht, die Abdruckschichten auf der Objektträgerfolie aus Wasserglas herzustellen. (In alkalischen Medien verändern sich SiO_2-Schichten völlig und sind daher nicht brauchbar.) Es konnten auf diese Weise Abdrücke von Teilchen eines Kupferpulvers, die mittels konz. Salpetersäure herausgelöst wurden, gewonnen werden (Abb. 1). Ein vorhergehendes Bestrahlen mit Elektronen ist in diesem Falle nicht nötig. Es muß aber gesagt werden, daß solche Abdrücke sowohl in bezug

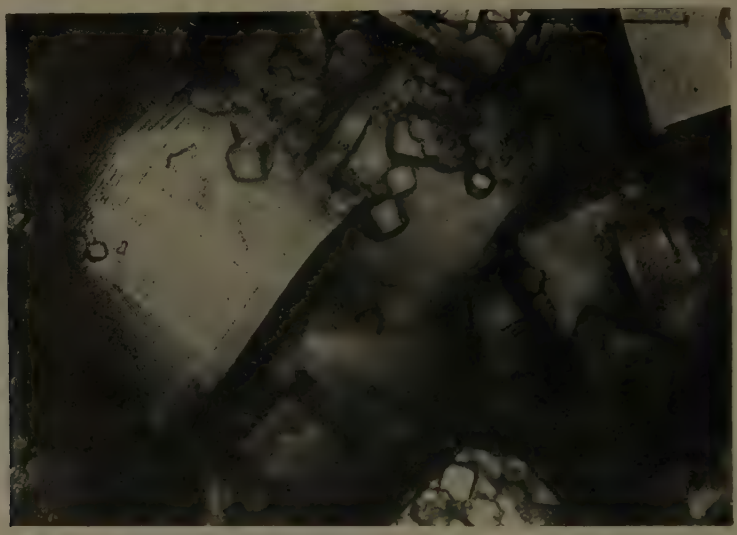


Abb. 2. Kohleabdruck von Magnesiumoxydrauch.
El.-opt. Vergr.: 22.000×, ges. Vergr.: zirka 34.000×.

auf die Einfachheit der Herstellung als auch hinsichtlich ihrer Qualität nicht an die Kohlenstoffabdrücke heranreichen, doch lassen auch sie bereits wesentlich mehr Einzelheiten erkennen als das bloße „Schattenrißbild". Eine Schwierigkeit besteht auch insofern, als man diese Kieselsäureschichten elektronisch nicht so stark belasten kann, wie zum Beispiel Kohlenstoffschichten, da sie sonst zu schmelzen beginnen.

Der Bildkontrast kommt durch Änderungen der Abdruckschichtdicke, die wiederum durch die auf der Trägerfolie liegenden Teilchen bedingt werden, zustande. Die Teilchen können völlig von der Abdrucksubstanz umhüllt gewesen sein, so daß nach dem Herauslösen Hohlräume in der Kohle- bzw. SiO_2-Schicht übrig bleiben. In diesem Falle werden die Aufnahmen durch die starke Streuwirkung der Schicht etwas unscharf. Besser sind daher Abdrücke von Teilchen, die nur zum Teil eingebettet waren. Meistens zerreißen die äußerst dünnen Schichten, die auch

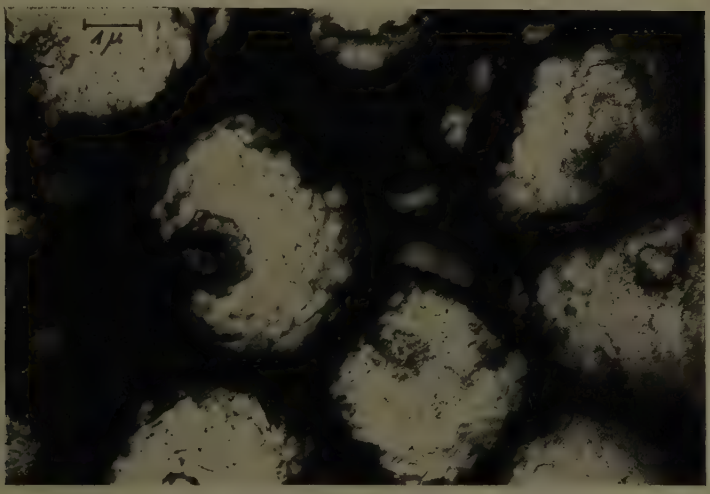


Abb. 3. Kohleabdruck von Kalziumkarbonat, aus kalter konz. $Ca(NO_3)_2$-Lösung durch Einleiten von CO_2 gefällt. El.-opt. Vergr.: 6200×, ges. Vergr.: zirka 7500×.

hierbei das Teilchen auf seinen aus der Einbettung herausragenden Flächen bedecken, bei der Bestrahlung. Ist dies manchmal nicht der Fall, so lassen sich eventuell durch Einfaltung dieser Häutchen hervor-

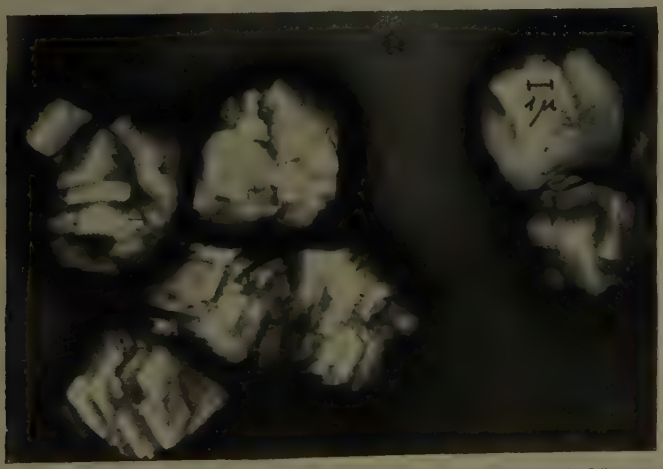


Abb. 4. Kohleabdruck von Kalziumkarbonat, aus heißer verd. $Ca(NO_3)_2$-Lösung durch Einleiten von CO_2 gefällt. El.-opt. Vergr.: 1200×, ges. Vergr.: zirka 3000×.

gerufene Artefakte jedoch leicht von dem eigentlichen Abdruck unterscheiden (siehe z. B. Abb. 6). Die Dicke der aufgebrachten Schicht kann durch die Konzentration der Lösung reguliert und so dem jeweiligen Präparat angepaßt werden. Vermindert man die Konzentration immer

weiter, so bekommt man schließlich wiederum Hüllen, diesmal aber durch Adsorption der Abdrucksubstanzen aus Lösungen. Ein derartiges Verfahren zur Herstellung von Kohlehüllen ist von *F. Grasenick* und *R. Haefer* bereits angegeben worden[3].

Einen Abdruck, der von Magnesiumoxyd als Testsubstanz (Vergleiche mit Kohlehüllen von diesem Oxyd[1, 3]) hergestellt wurde, zeigt Abb. 2. Man sieht an der Geradlinigkeit der Teilchenbegrenzungen und an der Winkelrichtigkeit, daß keine Verzerrungen aufgetreten sind. Das Auflösungsvermögen dürfte bei zirka 10 mμ liegen, also etwa in der Mitte zwischen dem der üblichen Lackabdrücke und dem der besten Kohlehüllen. Der Vorteil des Verfahrens liegt in der sehr einfachen Handhabung und der Tatsache, daß die Ausbeute an verwendbaren Präparaten wesentlich höher als bei den in der Glimmentladung hergestellten Kohlehüllen liegt.

Da praktisch keine Verzerrungen oder Einfaltungen auftreten, eignet sich die Methode besonders dann, wenn man an den Kriställchen oder deren Oberflächenstrukturen Winkel ausmessen will, um so Anhaltspunkte für eine mikrokristallographische Charakterisierung zu bekommen.

Des weiteren sind die Abdrücke wesentlich besser auf der Folie verankert und erlauben daher, ohne daß sie ihre gegenseitige Lage verändern, ein mehrmaliges, aufeinanderfolgendes Lösen mit verschiedenen Lösungsmitteln. Auf diese Weise konnte zum Beispiel an einem Pulvergemisch aus Kalziumkarbonat, Magnesiumoxyd, Quarz und Bariumsulfat durch sukzessives Herauslösen eine „Übermikroanalyse" (Teilchenmassen zwischen 10^{-11} und 10^{-17} g!) zur Identifizierung der einzelnen Substanzen durchgeführt werden[4].

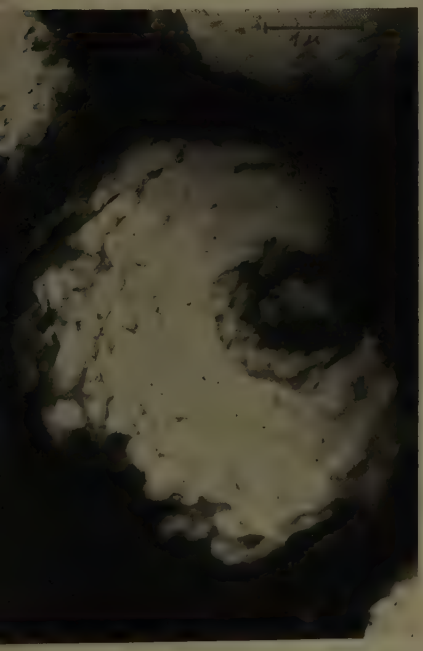
3. Anwendungsbeispiele.

Als Anwendungsbeispiele werden vier Aufnahmen aus einer Untersuchung über Karbonat- und Sulfatfällungen angeführt[4]. Wie sich aus diesen Untersuchungen ergab, zeigen die unter verschiedenen Bedingungen gefällten Kalziumkarbonate zunächst beträchtliche Unterschiede, sowohl in der Größe als auch in der Form und Ausbildung der Einzelteilchen des Niederschlages.

Die hier gezeigten Bilder stellen Teilchen von Niederschlägen dar, welche durch Einleiten von Kohlendioxyd in Kalziumnitratlösungen hergestellt wurden; und zwar wurde im ersten Falle (Abb. 3 und 5) rasch in eine kalte, konzentrierte Lösung eingeleitet, im zweiten Falle (Abb. 4) langsam in eine siedendheiße und verdünnte Lösung. Abb. 6 stellt ein typisches Teilchen aus dem bereits in Abb. 3 und Abb. 5 gezeigten Niederschlag dar, nachdem dieser einen Monat lang unter Wasser bei Zimmertemperatur gestanden hatte. Abb. 3 und Abb. 5 zeigen die Teilchen desselben Niederschlages gleich nach der Fällung.

[3] *F. Grasenick* und *R. Haefer*, Mh. Chem. **83**, 1069 (1952).
[4] *E. Koberstein*, Dissertation Techn. Hochschule Graz (1954).

Im Gegensatz zu der stäbchenförmigen Ausbildung vieler anderer Kalziumkarbonatfällungen erkennt man auf den Abb. 3 und 5 kugelförmige Teilchen, die aus lauter verwachsenen Lamellen bestehen. Eigenartig sind die dunklen Zentren, die bei allen Teilchen dieses Präparates auftreten. Man kann diese Erscheinung vielleicht so deuten: Es besteht zunächst auf Grund der hohen Konzentration eine große Keimbildungsgeschwindigkeit, so daß sich rasch Zusammenballungen von vielen sehr aktiven kleinsten Kalzitteilchen bilden. Diese adsorbieren wegen ihrer hohen Aktivität Verunreini-



5. Kohleabdruck von Kalziumkarbonat (frisch). El.-opt. Vergr.: 6200×, ges. Vergr.: zirka 13.000×.

Abb. 6. Kohleabdruck von Kalziumkarbonat (gealtert). El.-opt. Vergr.: 6200×, ges. Vergr.: zirka 13.000×.

gungen, die später nicht herausgelöst werden, so daß diese Stellen im elektronenmikroskopischen Bild dunkel erscheinen.

Von diesen Zentren geht bei abnehmender Konzentration und nunmehr die Keimbildungsgeschwindigkeit übersteigender Kristallisationsgeschwindigkeit das Wachstum der einzelnen Kristallitblättchen aus.

Beim Stehen „altern" die Teilchen dieses Niederschlages deutlich (siehe Abb. 6), die blättchenförmigen Lamellen werden größer und gehen in eine block- bzw. tafelähnliche Struktur über, die Ähnlichkeit mit den block- und tafelförmigen Strukturen der aus der heißen, verdünnten Lösung kristallisierten Teilchen (Abb. 4) zeigt.

Ähnliche Ergebnisse zeitigte die Untersuchung einer Reihe von Sulfaten, die durch Eintropfen von verdünnter Schwefelsäure in heiße, verdünnte Lösungen der entsprechenden Nitrate hergestellt wurden. Erwartungsgemäß veränderte sich die Mikromorphologie der Teilchen beim „Altern" (Be-

dingungen wie oben angeführt) mit fallender Löslichkeit immer weniger. So zeigte Bariumsulfat praktisch keine Veränderungen mehr, während diese bei Gips zum Beispiel noch recht ausgeprägt waren. Der Gipsniederschlag bestand zunächst aus Teilchen, bei denen blättchenförmige und faserige Aggregate überwogen. Die einzelnen Nadeln dieser Faserbündel hatten häufig einen Durchmesser von weniger als 50 mμ. Nach dem „Altern" waren die nadelartigen Gebilde völlig verschwunden, der Niederschlag bestand nun ausschließlich aus wesentlich größeren (zirka 20 bis 50 μ) monoklinen Plättchen, die, soweit man dies aus dem Abdruck beurteilen kann, eine glatte Oberfläche besaßen.

Bei dem nach obigen Angaben hergestellten Bleisulfatniederschlag fiel auf, daß er sich aus x-förmigen Teilchen in der Art von Durchkreuzungszwillingen zusammensetzte, da in der makroskopischen Mineralogie Zwillinge von Anglesit nicht bekannt sind[5]. Die einzelnen Teilchen zeigten ferner deutlich eine Querstreifung, die durch aneinandergereihte Pakete von rhombischen Lamellen (möglicherweise nach der Ebene 001) hervorgerufen wird.

Derartige Lamellenstrukturen mit Lamellendicken in der Größenordnung zwischen 10 und 100 mμ konnten auch an den Kristalliten einiger anderer Substanzen, die auf ganz verschiedene Art hergestellt worden waren, beobachtet werden. Die Parallele mit den Kombinations- und Zwillingsstreifungen makroskopischer Kristalle ist augenfällig.

[5] *Klockmann-Ramdohr*, Lehrbuch der Mineralogie. Verlag F. Enke. 1942.

Von den irreversiblen und den analytischen Reaktionen.

Von

A. Skrabal[1].

(Eingelangt am 26. Oktober 1954.)

Der *Ablauf* eines reaktionsfähigen chemischen Systems, der immer erst im *totalen Gleichgewichte* endet, gewährt derart viele Aspekte, daß sich ein schrittweises Eindringen in das Problem empfiehlt. In der vorliegenden Arbeit wird der Unterschied zwischen den *irreversiblen* Reaktionen und den *analytischen* Reaktionen, die in der *quantitativen* Analyse Anwendung finden, aufgezeigt.

1. Chemische Umsetzungen oder Reaktionen vermögen nur in jenen Stoffsystemen stattzufinden, die *abseits* von ihrem totalen Gleichgewichte liegen. Der *zeitliche Ablauf* solcher Systeme und seine *Lenkung* kann auf mannigfache Weise erfolgen. Es gibt so *viele Seiten des Problems*, daß letztere zu einem systematischen Studium einladen. Auf dem Gebiete des Reaktionsablaufes waren die Analytiker, die *quantitative* Analyse betrieben, die Pfadfinder und Wegbereiter. Die quantitative Analyse mit Hilfe von Waage, Eudiometer und Bürette führte zu den *stöchiometrischen Grundgesetzen*[2] und damit zur Atom- und Molekulartheorie. Mit ihr erst setzt die *neuzeitliche Chemie* ein. Sie ist heute etwa eineinhalb Jahrhunderte alt und also eine relativ junge Wissenschaft, jünger als Mathematik, Geometrie, Physik, Astronomie, Geodäsie und andere exakte Naturwissenschaften.

Die analytischen Reaktionen sind dadurch gekennzeichnet, daß sie gleich den „irreversiblen Reaktionen" praktisch, das heißt im Experimente, quantitativ vollkommen, also *restlos*, ablaufen, obschon sie grundsätzlich reversibel sind, und ferner dadurch, daß ihr Ablauf nach *einer* und *nur einer* Reaktionsgleichung erfolgt. In Ansehung dieser Eigenschaft werden sie auch als „*glatte* Reaktionen" bezeichnet. Der quantitative

[1] *A. Skrabal*, Graz, Humboldtstr. 29. Der Verfasser widmet diese Schrift Herrn Kollegen *L. Ebert* aus Anlaß seines 60. Geburtstages am 19. Juni 1954.

[2] Vgl. etwa *A. Skrabal*, Das Atom. Graz. 1926.

Ablauf bringt es mit sich, daß der reagierende Stoff — bei polymolekularen Reaktionen der „Unterschußstoff" — mit Ende des Geschehens der Menge nach gleich *Null* gesetzt werden kann.

2. Als Beispiele analytischer Reaktionen sei der folgenden drei gedacht:

$$2\,H_2 + O_2 = 2\,H_2O, \tag{1}$$

$$2\,H_2O_2 = 2\,H_2O + O_2, \tag{2}$$

$$10\,FeSO_4 + 2\,KMnO_4 + 8\,H_2SO_4 = \\ = 5\,Fe_2(SO_4)_3 + 2\,MnSO_4 + K_2SO_4 + 8\,H_2O. \tag{3}$$

Im üblichen Experimente sind sie irreversibel. Zu ihrer grundsätzlichen Reversibilität gelangen wir erst auf dem Weg einer oft sehr gewagten und kühnen *Extrapolation*, die *im Experimente nicht* gehörig begründet ist.

Die erste Reaktion ist eine Gasreaktion und wird durch Zündung eingeleitet. Sie wird zur Analyse der Luft herangezogen und ist von großer historischer Bedeutung[3]. Zwar kann man bei *sehr hoher* Temperatur Wasserdampf in seine Elementarbestandteile spalten, die Übertragung dieser Spaltung auf *mäßige* Temperaturen entspricht einer *Temperaturextrapolation*.

Die zweite Reaktion verläuft in wäßriger Lösung am Wasserbade restlos. Obwohl wir im Zeitalter der Drucksynthesen leben, hat man bisher aus Wasser und hochgespanntem Sauerstoff noch nicht Wasserstoffsuperoxyd darzustellen vermocht. Die Umkehrung der Reaktion (2) entspricht einer *Druckextrapolation*.

Die *dritte* Reaktion, die allbekannte „Eisentitration", verläuft ohne weiteres und in dem Maße, als man Permanganat der sauren Lösung des Eisensalzes zufügt. Zwar vermag man nach der schönen Reaktion von *Walter Crum* Spuren von Mangansulfat mit *Bleisuperoxyd* zu Permanganat zu oxydieren, *nicht* aber mit Ferrisalz. Letztere Reaktion würde der Umkehrung der Reaktion (3) entsprechen oder einer „*chemischen Extrapolation*". Gegen eine solche Umkehrung sträubt sich selbst das „chemische Gefühl", das ansonst in der Wissenschaft Chemie ein ausgezeichneter Führer ist.

3. Der *Unterschied* zwischen einer *irreversiblen* und einer *analytischen* Reaktion sei an dem denkbar einfachsten Falle, an der monomolaren Reaktion

$$A \underset{2}{\overset{1}{\rightleftarrows}} B, \tag{1}$$

dargetan.

[3] *Wilhelm Ostwald*, Der Werdegang einer Wissenschaft, S. 73. Leipzig. 1908.

Bedeuten A und B zugleich auch die Mengen der beiden Stoffe im molaren Maße, so ist im *Zuge* der Reaktion

$$A = a - x, \qquad B = b + x, \tag{2}$$

wo a und b die Anfangsmengen, also die *Mengen* zur Zeit $t = 0$ sind, und x die *Umsatzvariable* der Reaktion (1) ist. Für die Reaktionsgeschwindigkeit (RG) zur Zeit t gilt dann:

$$x' = \frac{dx}{dt} = k_1 (a - x) - k_2 (b + x)$$

oder damit identisch:

$$x' = (k_1 + k_2) \left[\frac{k_1 a - k_2 b}{k_1 + k_2} - x \right].$$

Das erste Glied im Eckklammerausdruck bedeutet alsdann den Wert ξ von x für die Zeit ∞ oder das Gleichgewicht, also:

$$\xi = \frac{k_1 a - k_2 b}{k_1 + k_2}, \tag{3}$$

und für die RG wird[4]:

$$x' = (k_1 + k_2)(\xi - x). \tag{4}$$

Die laufenden Werte der Reaktanten ergeben sich dann in der Fassung von *R. Tambs Lyche*[5] zu:

$$\left.\begin{aligned} A &= (a+b)\left[\frac{k_2}{k_1+k_2} + \frac{\xi}{a+b}\, e^{-(k_1+k_2)t}\right] \\ B &= (a+b)\left[\frac{k_1}{k_1+k_2} - \frac{\xi}{a+b}\, e^{-(k_1+k_2)t}\right] \end{aligned}\right\}. \tag{5}$$

Diese Formeln vereinfachen sich sehr wesentlich. Da wir die analytische Reaktion wie die irreversible in der Richtung $A \rightarrow B$ messen wollen, wählen wir a groß gegenüber b. Ferner ist k_1 groß gegenüber k_2, woraus für ξ nach (3) folgt:

$$\xi = a \tag{6}$$

und für das Reaktionsprodukt B nach (5):

$$B = a\,[1 - e^{-k_1 t}], \tag{7}$$

also ganz *unabhängig* von dem Koeffizienten k_2 der *Gegenwirkung* der Reaktion (1).

Bezeichnen wir die Gleichgewichtskonstante der *analytischen* Reaktion mit $\varepsilon = k_2/k_1$, wo ε klein gegenüber 1 ist, so gilt für die Menge des Eduktes nach (6) und (5):

$$A = a\,[\varepsilon + e^{-k_1 t}], \tag{8}$$

zwar abhängig von dem Gleichgewichtswerte ε, aber abermals *unabhängig* von dem Koeffizienten k_2 der Gegenreaktion von (1).

---

[4] *A. Skrabal*, Homogenkinetik, S. 94. Dresden. 1941.

[5] *R. Tambs Lyche*, Kgl. norsdke vidensk. Skrifter Nr. 4 (1928).

Nach (7) und (8) berechnen wir nunmehr den Verlauf der *irreversiblen* Reaktion ($\varepsilon = 0$) und wählen zur Vereinfachung $a = 1$ und $k_1 = 1$.

Das Ergebnis der numerischen Rechnung ist in der Tabelle[6] wiedergegeben. Von den Werten von A, die gegenüber 1 verschwinden, ist nur die Größenordnung angeführt.

t	0	10^{-5}	10^{-4}	10^{-3}	10^{-2}	10^{-1}	1
A	1	1	1	0,999	0,990	0,905	0,368
B	0	10^{-5}	10^{-4}	0,001	0,010	0,095	0,632
t	10	10^{2}	10^{3}	.....	∞		
A	10^{-5}	10^{-44}	10^{-435}	.....	0		
B	1	1	1	.....	1		

Die irreversible Reaktion ist *ziellos*, sie verläuft nach einer unendlichen Reihe der Entwicklung „in den Sand". Die analytische Reaktion hat ein Ziel, das „chemische Gleichgewicht". Wann wird dieses im *Experimente* erreicht?

Aus der Tabelle ersieht man, daß dies im Zeitintervall 10 bis 100 der Fall ist, doch näher der Zeit 10. Der *gesuchte* Zeitpunkt läßt sich *exakt berechnen.*

Laufend ist nach (7):

$$B = 1 - e^{-t}, \tag{9}$$

im *Gleichgewichte* hingegen nach (8):

$$B = 1 - A = 1 - \varepsilon. \tag{10}$$

Eliminiert man aus (9) und (10) das B, so wird:

$$e^{-t} = \varepsilon \tag{11}$$

oder logarithmiert:

$$t = \frac{-\log \varepsilon}{\log e}.$$

Wählen wir für die analytische Reaktion den gegenüber 1 kleinen Wert $\varepsilon = 10^{-6}$, so ergibt sich

$$t = \frac{6}{0{,}4343} = 13{,}8. \tag{12}$$

Die analytische Reaktion hat also ihr Gleichgewicht bereits zur Zeit $t = 13{,}8$ erreicht. Von da ab sind die laufenden Konzentrationen *konstant* und endgültig:

$$A = 1 \cdot 10^{-6}, \quad B = 1.$$

Die unendliche Reihe der irreversiblen Reaktion wird durch das Gleichgewicht der analytischen im Zeitpunkt 13,8 förmlich „abgehackt".

[6] *A. Skrabal*, Mh. Chem. 84, 461 (1953).

Vor diesem Zeitpunkt ist der Verlauf der analytischen und der irreversiblen Reaktion der nämliche.

Je kleiner das ε, um so *später* wird die Reihe der irreversiblen Reaktion abgehackt, so für $\varepsilon = 10^{-12}$ erst zur Zeit $t = 27{,}6$. Für $\varepsilon = 10^{-\infty} = 0$ geht aus der analytischen Reaktion die irreversible hervor.

Ganz analoge Erwägungen gelten für die polymolekularen Reaktionen, nur wird der größtmögliche Umsatz durch den *Unterschußstoff* bestimmt. Bei der Luftanalyse nach der Knallgasreaktion ist dies der Sauerstoff O_2. Ist zu Anfang $[O_2] = 1$, so ist zu Ende der irreversiblen Reaktion $[O_2] = 0$, zu Ende der analytischen $[O_2] = \varepsilon$, wo $\varepsilon \ll 1$.

Zwischen den irreversiblen und den analytischen Reaktionen besteht dem Umsatze wie der Geschwindigkeit nach qualitativ und quantitativ weitgehende *Übereinstimmung*.

Über eine Umlagerung des Lupinin-p-toluolsulfonsäureesters. Die Konfiguration des Lupinins.

Von

F. Galinovsky und H. Nesvadba.

Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

(Eingelangt am 14. September 1954.)

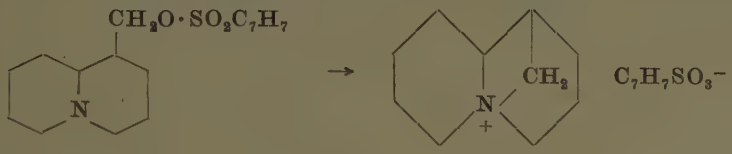
Der Lupinin-tosylester lagert sich beim Erwärmen leicht in eine salzartige Verbindung um, in der ein Vierring mit quartärem Stickstoff angenommen werden kann, der epi-Lupinin-tosylester dagegen zeigt diese Umlagerung nicht. Daraus lassen sich eindeutige Schlüsse auf die Konfigurationen beider Verbindungen ziehen. Diese entsprechen den Vorstellungen, die man sich auf Grund der Regeln der Konstellationsanalyse, die bei den alicyclischen Verbindungen gelten, machen kann, wenn man sie auf die analogen stickstoffhaltigen Verbindungen überträgt.

Wie wir in einer vor kurzem erschienenen Arbeit mitgeteilt haben[1], fanden wir bei Versuchen, das Lupinin durch Reduktion seines p-Toluolsulfonsäureesters (I) mit $LiAlH_4$ in Lupinan überzuführen, daß dieser Ester sehr leicht eine Umlagerung erleidet, über die wir nun in dieser Arbeit näher berichten. Der Ester ließ sich in üblicher Weise darstellen und durch Fällung mit Pikrinsäure in ätherischer Lösung als bei 147° schmelzendes Pikrat charakterisieren. Beim Eindampfen der ätherischen Lösung des Esters hinterblieb ein zuerst öliger Rückstand, der nur mehr teilweise in Äther löslich war; der in den Äther übergegangene Anteil lagerte sich bei neuerlichem Eindampfen wieder zum Teil in eine ätherunlösliche Verbindung um. Die Umlagerung ging beim Erhitzen des Esters auf 100 bis 150° rascher vor sich. Das im Hochvak. nicht destillierbare Umlagerungsprodukt kristallisierte und konnte nach dem Umlösen aus Alkohol-Äther als rein weiße Verbindung vom Schmp. 136° erhalten

---

[1] *F. Galinovsky, O. Vogl* und *H. Nesvadba*, Mh. Chem. 85, 913 (1954).

werden. Löslichkeitsverhältnisse und die anderen Eigenschaften wiesen auf einen salzartigen Charakter der Verbindung hin. Es lag nahe, anzunehmen, daß unter Abspaltung des p-Toluolsulfonatrestes als Anion ein intramolekularer Ringschluß unter Bildung einer Methylenbrücke



I II

zwischen dem C-Atom, das im Lupinin die Oxymethylgruppe gebunden enthält, und dem damit quartär werdenden Stickstoff eintritt, wobei ein Vierring entsteht (Formel II)[2]. Diese Umsetzung verläuft analog der Selbstcyclisierung von N-Dialkyl-γ-brom-propylaminen zu Vierringsystemen mit quartärem Ammoniumstickstoff, wie sie *Gibbs* und *Marvel*[3] beobachtet haben. Die weitere Untersuchung des Umlagerungsproduktes des Lupinin-tosylesters bestätigte die Formel II. Das Tosylation ließ sich durch andere Ionen ersetzen; so wurde in Alkohol mit Pikrinsäure das schwer lösliche Pikrat, das bei 208° schmolz, erhalten. Das Pikration wurde wieder gegen das Chlorion und dieses durch Umsetzung mit Silberoxyd gegen das Hydroxylion ausgetauscht. Beide Verbindungen ließen sich durch Eindampfen im Vakuum bei Zimmertemperatur unverändert gewinnen, beim Erhitzen der wäßrigen Lösungen trat aber wieder Aufspaltung des Vierringes ein, wobei in ersterem Falle die Entstehung von Chlorlupinan, beim Hydroxyd die von Lupinin nachgewiesen werden konnte. Ebenso leicht wie der Vierring sich bildet, läßt er sich also wieder aufspalten, was nach den Spannungsverhältnissen in dem tricyclischen Ringsystem des Chinolizidiniumions durchaus zu erwarten ist.

Es wurde nun der Tosylester des epi-Lupinins (Isolupinins)[4] dargestellt, das aus Lupinin mit Natrium in Benzol erhalten werden kann[5]. Der

[2] Die Verbindung kann als 1,5-Endo-methylen-chinolizidinium-tosylat bezeichnet werden. Bezifferung des Ringsystems nach *G. R. Clemo* und *R. Raper*, J. Chem. Soc. London **1929**, 1928.

[3] *C. F. Gibbs* und *C. S. Marvel*, J. Amer. Chem. Soc. **56**, 725 (1934). Vgl. auch die Umwandlungen von α-(2-Pyridyl)-β-brom(jod)-alkanen in die Pyridiniumverbindungen. Z. B. *K. Löffler* und *P. Plöcker*, Ber. dtsch. chem. Ges. **40**, 1310 (1907).

[4] Die sterischen Beziehungen zwischen Lupinin und epi-Lupinin (Isolupinin) wurden durch die Arbeiten von *C. Schöpf* eindeutig im Sinne einer Epimerie geklärt. Siehe *C. Schöpf* und *O. Thomä*, Ann. Chem. **465**, 98 (1928). — *C. Schöpf*, *E. Schmidt* und *W. Braun*, Ber. dtsch. chem. Ges. **64**, 683 (1931).

[5] *W. Krieg*, Dissertation Marburg (1928). — *K. Winterfeld* und *F. W. Holschneider*, Ber. dtsch. chem. Ges. **64**, 137 (1931).

gut kristallisierende Tosylester des epi-Lupinins (Schmp. 72°) zeigte im Gegensatz zu dem des Lupinins keine Veränderung beim Erhitzen und ließ sich im Hochvak. unverändert destillieren. Das Esterpikrat schmolz bei 171°.

Das verschiedene Verhalten der Tosylester des Lupinins und epi-Lupinins läßt eindeutige Rückschlüsse auf die räumliche Anordnung der Oxymethylgruppe in beiden Verbindungen zu. Eine Vierringbildung durch intramolekularen Ringschluß ist nur dann möglich, wenn die Oxymethylgruppe cisständig ist zur potentiellen 4. Bindung des Stickstoffs, die bei seiner Quartärisierung entsteht. Beim Lupinin muß das, da dessen Tosylester den Ringschluß gibt, also der Fall sein, beim epi-Lupinin steht die Oxymethylgruppe zur potentiellen 4. Bindung des N-Atoms dagegen transständig.

Zu den gleichen räumlichen Vorstellungen für Lupinin und epi-Lupinin kommt man, wenn man die Ergebnisse der Konstellationsanalyse bei den Dekalinen auf das Norlupinan(Chinolizidin)-Ringsystem überträgt, so wie man die neueren Erkenntnisse über die Konstellation des Cyclohexans[6] und seiner Derivate mit Erfolg auf den Piperidinring übertragen hat[7]. Wie wir schon in einer kurzen Mitteilung[8] erwähnt haben, wären also zwei stereoisomere Norlupinane denkbar, die beide aus Sesselformen aufgebaut sind, ein trans-Norlupinan (III), das dem trans-Dekalin entspricht, und ein cis-Norlupinan (IV), das dem cis-Dekalin analog gebaut ist, dessen Konfiguration *Bastiansen* und *Hassel*[9] durch Elektronenbeugungsversuche bewiesen haben.

trans-Norlupinan (III)

cis-Norlupinan (IV)

Bei allen Synthesen des Norlupinans wurde nun bisher immer nur eine einzige Verbindung erhalten[10]. Diese Tatsache könnte damit erklärt

[6] Zusammenfassungen: *O. Hassel*, Quart. Rev. **1953**, 221. — *D. H. R. Barton*, J. Chem. Soc. London **1953**, 1027. — *H. D. Orloff*, Chem. Rev. **54**, 347 (1954).

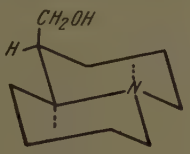
[7] Siehe z. B. *A. K. Bose* und *D. K. P. Chandhuri*, Nature **171**, 652 (1953). — *E. Hardegger* und *H. Ott*, Helv. Chim. Acta **36**, 1186 (1953).

[8] *F. Galinovsky* und *P. Knoth*, Naturwiss. **41**, 454 (1954).

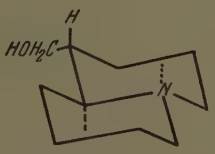
[9] *O. Bastiansen* und *O. Hassel*, Nature **157**, 765 (1946); Tidsskr. Kjemi **6**, 70 (1946).

[10] Ein zuerst als stereoisomer angesehenes Norlupinan B (*G. R. Clemo* und *G. R. Ramage*, J. Chem. Soc. London **1931**, 437) erwies sich nach *V. Prelog* und *R. Seiwerth*, Ber. dtsch. chem. Ges. **72**, 1638 (1939), als strukturisomer mit Norlupinan.

werden, daß das N-Atom im Norlupinanring noch durchschwingen kann, wobei das ebenso wie das cis-Dekalin energiereichere cis-Norlupinan in das energetisch begünstigte trans-Norlupinan übergehen würde[11]. Es ist demnach anzunehmen, daß dem einzig bekannten Norlupinan, wie es bei allen Synthesen dieser Base erhalten wurde, die energieärmere trans-Konfiguration zukommt.



Lupinin (V)



epi-Lupinin (VI)

Man kann daher weiters auch beim Lupinin annehmen, daß es einen trans-Norlupinanring enthält. Was nun die Stellung der Oxymethylgruppe im Lupinin und epi-Lupinin anlangt, so kann auf Grund der Erfahrungen bei den alicyclischen Verbindungen erwartet werden, daß sich im epi-Lupinin, das durch Umlagerung von Lupinin entsteht und das die stabilere Form vorstellt, die Oxymethylgruppe in der energetisch begünstigten äquatorialen Stellung (V) befinden wird, während sie im Lupinin axial gebunden ist (VI)[12]. Sie steht im Lupinin in trans-Stellung zum H-Atom der benachbarten Methingruppe und in cis-Stellung zur potentiellen 4. Bindung des Stickstoffs (in den Formeln punktiert). Das ist also die gleiche räumliche Lage, wie sie aus der Cyclisierung des Lupinintosylesters geschlossen werden kann. Schließlich stehen die H-Atome der beiden Methingruppen im Lupinin in cis-Stellung, im epi-Lupinin in trans-Stellung zueinander[13].

Das Verhalten der Tosylester der beiden Verbindungen liefert einen

[11] Die Aktivierungsenergie für diesen Vorgang wurde unseres Wissens noch nicht berechnet. Sie müßte bei normalen Bedingungen unter 25 kcal/Mol liegen. Siehe *B. Eistert*, Chemismus und Konstitution, S. 64/65. Stuttgart: Verlag Enke. 1948. — *Schöpf*, *Schmidt* und *Braun*, Ber. dtsch. chem. Ges. **64**, 688 (1931), erhielten bei der Umsetzung des Carbinols, das aus Lupininsäureester mit C_6H_5MgBr entstanden war, mit Jodmethyl zwei Jodmethylate, was auf cis-trans-Isomerie des Norlupinanringes zurückgeführt wurde. Es wäre auch beim Norlupinan selbst zu prüfen, ob das Gleichgewicht zwischen der trans- und cis-Verbindung durch Energiezufuhr nicht soweit auf die Seite des cis-Norlupinans verschoben werden kann, daß die experimentelle Möglichkeit besteht, dieses zu isolieren und als unsymmetrische Substanz in optische Antipoden zu spalten.

[12] Siehe auch *N. J. Leonard* und *B. L. Ryder*, J. Org. Chem. **18**, 598 (1953).

[13] Auch *V. Boekelheide* und *J. P. Lodge*, J. Amer. Chem. Soc. **73**, 3681 (1951), nahmen cis-Stellung der H-Atome an den Methingruppen des Lupinins an, da bei einer Synthese, in deren Verlauf die beiden Asymmetriezentren durch Hydrierung einer Doppelbindung mit Pt als Katalysator entstanden waren, hauptsächlich rac. Lupinin erhalten wurde.

einfachen Beweis für die oben angegebenen Konfigurationen des Lupinins (V) und epi-Lupinins (VI) und die Übereinstimmung der experimentell und theoretisch erhaltenen Ergebnisse rechtfertigt auch die Anwendung der Konstellationsanalyse auf diese heterocyclischen Systeme, ohne daß hier bis jetzt so grundlegende physikalische Strukturuntersuchungen vorliegen, wie das beim Cyclohexan und Dekalin der Fall ist.

Experimenteller Teil.

Lupinin-tosylester (I).

Der Ester wurde, wie früher beschrieben[1], dargestellt. 1,5 g Lupinin in 12 ml absol. Pyridin wurden mit 1,5 g Tosylchlorid, in 9 ml Pyridin gelöst, versetzt und über Nacht bei 0° stehen gelassen. Dann wurde die gleiche Menge des Säurechlorids in Pyridin zugesetzt und nach 48stünd. Stehen bei Zimmertemp. am Wasserbad bei 50° und 50 Torr von dem überschüssigen Pyridin befreit. Der rotbraun gefärbte ölige Rückstand wurde in Wasser gelöst, mit 15 ml 2 n HCl angesäuert und mit Äther ausgeschüttelt. Die wäßr. Lösung wurde sodaalkalisch gemacht und mit Äther extrahiert, die Ätherlösung mit KOH getrocknet und das Lösungsmittel bei Wasserbadtemp., zum Schluß im Vak. abgedampft, um die Umlagerung zu II möglichst zu vermeiden. Ausbeute: 3,37 g Rohprodukt.

Lupinin-tosylester-pikrat: 0,53 g Rohprodukt wurden zur völligen Entfernung des Pyridins 15 Min. bei 0,02 Torr im Kugelrohr auf 50° Luftbadtemp. erhitzt und anschließend in 100 ml absol. Äther gelöst. Die hier beobachtete, von geringen Mengen Umlagerungsprodukt stammende Trübung wurde durch schwaches Erwärmen und Umschütteln geklärt, wobei sich an der Kolbenwand ein öliger Belag abschied. Die abdekantierte klare Ätherlösung wurde nun mit einer alkohol. Pikrinsäurelösung bis zur Sättigung versetzt und das abfiltrierte sandige Pikrat mit Äther gewaschen. Die Substanz wurde nach dem Lösen in siedendem Aceton und Versetzen mit Alkohol bis zur beginnenden Trübung in Form großer derber Kristalle erhalten. Schmp. 145 bis 147°[14].

$C_{23}H_{28}O_{10}N_4S$. Ber. N 10,14. Gef. N 10,19.

Umlagerung des Lupinin-tosylesters zum 1,5-Endo-methylen-chinolizidinium-tosylat (II).

3,37 g des Rohproduktes von I wurden bei 10 Torr 4 Stdn. im siedenden Wasserbad erhitzt. Die anfangs ölige Substanz erhärtete zu einer rötlichbraunen und ätherunlöslichen zähen Masse (2,8 g, das sind 97% d. Th., auf Lupinin bezogen). In absol. Äthanol in Siedehitze gelöst und mit Äther bis zur beginnenden Trübung versetzt, kristallisierte das Chinolizidinium-tosylat in kleinen, schwach gelb gefärbten Kristallen aus, die mit einem gekühlten Äther-Alkohol-Gemisch kurz gewaschen wurden. Ausbeute 0,74 g. Aus der Mutterlauge konnte noch eine geringe Menge an kristallisierter Substanz erhalten werden. Nach 2maligem Umlösen aus Äthanol-Äther (1 : 4) wurde die Verbindung rein weiß erhalten und zeigte einen konst. Schmp. von 135 bis 136°.

$C_{17}H_{25}O_3NS$. Ber. C 63,10, H 7,79, S 9,91. Gef. C 63,19, H 7,61, S 9,89.

[14] Die Schmelzpunkte wurden durchwegs im Vakuumröhrchen bestimmt.

Beim Versuch, Lupinin-tosylester im Hochvak. zu destillieren, trat bei raschem Erhitzen auf 150° sofort die Umlagerung ein, ohne daß eine Spur des Esters destillierte.

Pikrat: 0,37 g II wurden mit der berechneten Menge Pikrinsäure (0,26 g) in alkohol. Lösung gefällt. Nach mehrfachem Umlösen aus absol. Äthanol wurde die Substanz in Form feinster pilzförmig anschießender Nadeln erhalten. Schmp. 207 bis 208° u. Zers.

$C_{16}H_{21}O_7N_4$. Ber. C 50,39, H 5,55. Gef. C 50,61, H 5,28.

Chlorid: 0,35 g Pikrat wurden mit 15 ml 2 n HCl zersetzt und die freie Pikrinsäure mit Äther quantitativ extrahiert. Die wäßr. Lösung wurde nun im Vakuumexsikkator über konz. H_2SO_4 und KOH bei Zimmertemp. eingedunstet. Das in Äther unlösliche Chlorid kristallisierte nach einigen Tagen rosettenförmig aus, da es aber sehr stark hygroskopisch war, wurde auf eine weitere Reinigung verzichtet.

Aufspaltung des Chlorids: 0,16 g Pikrat wurden, wie oben beschrieben, zersetzt und die nach der Extraktion der Pikrinsäure erhaltene salzsaure Lösung im Wasserstrahlvak. am Wasserbad eingedampft. Der farblose, ölige, zum Teil kristallisierende Rückstand wurde in einigen ml H_2O aufgenommen, mit Sodalösung alkalisch gemacht und mit Äther ausgeschüttelt. Nach Trocknen der Ätherlösung mit Na_2SO_4 wurde auf einige ml eingeengt und mit äther. Pikrinsäurelösung gefällt. Das kristallisierte Pikrat zeigte nach 2maligem Umlösen aus absol. Alkohol einen Schmp. von 144 bis 145°. Der Mischschmp. mit Chlorlupinan-pikrat vom Schmp. 145° ergab keine Depression.

Hydroxyd: 0,20 g Chlorid wurden in 20 ml H_2O gelöst, die Lösung mit einem Überschuß von frisch gefälltem Silberoxyd geschüttelt, filtriert und im Vakuumexsikkator über konz. H_2SO_4 bei Zimmertemp. eindunsten gelassen. Auf die Reindarstellung der gleichfalls hygroskopischen, kristallisierten Substanz wurde verzichtet.

Alkalische Spaltung: 0,18 g Hydroxyd wurden in 10 ml Wasser gelöst und nach Zusatz von 2 ml 30%iger NaOH 1 Std. auf 50° erwärmt. Dann wurde erschöpfend ausgeäthert, die äther. Lösung mit KOH getrocknet und abdestilliert. Der Rückstand wurde im Kugelrohr bei 0,5 Torr und 80° Luftbadtemp. als farbloses Öl (0,09 g) überdestilliert. Das Destillat wurde in wenig Äther gelöst und durch Zusatz von äther. Pikrinsäurelösung als pulvriges Pikrat ausgefällt. Nach Umlösen aus Alkohol zeigte es einen Schmp. von 136 bis 137°. Der Mischschmp. mit Lupininpikrat vom Schmp. 136 bis 137° zeigte keine Depression.

epi-Lupinin-tosylester.

Darstellung des epi-Lupinins[5]*:* 3 g Lupinin wurden in 100 ml absol. Benzol gelöst und mit 1 g eingepreßtem Na-Draht 72 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die vom Na abdekantierte Lösung wurde 5mal mit je 20 ml 2 n HCl ausgeschüttelt, die wäßr. Phase mit konz. KOH stark alkalisch gemacht und die Base mit Äther extrahiert. Nach Abdampfen des Lösungsmittels blieb ein viskoses Öl als Rückstand, aus welchem bei der Destillation bei 90 bis 100° Luftbadtemp. und 0,04 Torr 2 g (das sind 66% d. Th.) farbloses Öl erhalten wurden, welches nach einiger Zeit kristallisierte und noch nicht ganz reines epi-Lupinin vorstellte. Zur weiteren Reinigung wurde das Destillat aus absol. Äther umgelöst und die erhaltenen Kristalle nochmals in Benzin vom Sdp. 70° gelöst und Petroläther vom Sdp. 30 bis 40° bis zur Trübung

zugesetzt. Epi-Lupinin kristallisierte in Form seidig glänzender Nadeln aus. Ausbeute 1,16 g. Schmp. 77 bis 78°. Aus der Mutterlauge konnten noch weitere Mengen der kristallisierten Verbindung erhalten werden[15].

Pikrat: 0,10 g epi-Lupinin wurden in äther. Lösung mit Pikrinsäure gefällt. Es wurden 0,15 g Pikrat erhalten, welches, aus Äthanol-Äther umgelöst, in Nadeln vom Schmp. 143 bis 144° kristallisierte.

$C_{16}H_{22}O_8N_4$. Ber. N 14,06. Gef. N 14,18.

Tosylester: 1 g epi-Lupinin wurde, wie beim Lupinin beschrieben, mit Tosylchlorid in Pyridinlösung umgesetzt und aufgearbeitet. Der nach Abdampfen des Äthers am Wasserbad hinterbleibende ölige Rückstand war bis auf geringe Mengen verharzter Produkte in Äther wieder löslich und veränderte sich auch bei 4stünd. Erhitzen im Vak. bei 100° Luftbadtemp. nicht. 1,25 g ätherlösliche Substanz wurden erhalten. Bei der folgenden fraktionierten Destillation im Kugelrohr ging als Vorlauf bei 50 bis 60° Luftbadtemp. und 0,04 Torr eine geringe Menge eines farblosen Öles über, der Ester selbst destillierte bei 150 bis 160° als schwach gelblich gefärbtes Öl, welches über Nacht kristallisierte. Nach 2maligem Umlösen aus Äther-Petroläther (Sdp. 30 bis 40°) lag der Schmp. konstant bei 72°. Farblose, pilzartig anschießende Kristalle.

$C_{17}H_{25}O_3NS$. Ber. C 63,10, H 7,79. Gef. C 63,22, H 7,89.

Ester-pikrat: 0,10 g Ester wurden in äther. Lösung als Pikrat gefällt. Nach Umlösen aus verd. Alkohol kristallisierte es in sternförmig angeordneten Kristallen vom Schmp. 170 bis 171° aus.

$C_{23}H_{28}O_{10}N_4S$. Ber. C 49,99, H 5,11, N 10,14. Gef. C 49,83, H 5,13, N 10,18.

Die Analysen wurden von Herrn Dr. *G. Kainz* im Mikrolaboratorium des II. Chemischen Institutes ausgeführt.

Die Arbeit wurde durch Mittel aus der *Van 't Hoff*-Stiftung unterstützt, wofür wir unseren besten Dank aussprechen.

[15] Wir führten die Umlagerung von Lupinin in epi-Lupinin nach dieser Vorschrift mehrmals durch und erhielten im Gegensatz zu der Angabe von *G. R. Clemo* und *J. Rudiger*, J. Chem. Soc. London **1951**, 2715, immer befriedigende Ausbeuten an epi-Lupinin.

Chemische Untersuchung des Polyporus pinicola Fries.

(II. Mitteilung[1].)

Von

L. Schmid und H. Czerny.

Aus dem II. Chemischen Universitätslaboratorium in Wien.

(Eingelangt am 14. Oktober 1954.)

Die Verbindung (B_2) der wahrscheinlichen Formel $C_{30}H_{46}O_2$ enthält 2 Doppelbindungen, 1 OH- und 1 CO-Gruppe; ihre Reduktion zum Glykol und dem Kohlenwasserstoff war möglich. Säure I ist eine doppelt ungesättigte Oxycarbonsäure mit sekundärer OH-Gruppe. Durch Ozonidspaltung wurde der Isopropylrest nachgewiesen. LAH-Behandlung von I gibt neben der Dihydrosäure I ein Diol. Säure II ist eine zweifach ungesättigte Monocarbonsäure.

In der I. Mitteilung war von der Isolierung dreier Triterpenmonocarbonsäuren, einem neutralen Triterpen sowie von der Aufstellung vorläufiger Bruttoformeln für diese Verbindungen die Rede. Im folgenden soll eine weitere Charakterisierung dieser Substanzen gegeben werden.

Zufolge[1] (S. 260) wurde aus dem Unverseifbaren eine Substanz (B_2) der wahrscheinlichen Zusammensetzung $C_{30}H_{46}O_2$ erhalten. Von den beiden O-Atomen ist eines in einer OH-Gruppe enthalten, wie durch die Darstellung eines Acetylderivats bewiesen werden konnte. Durch die Bereitung eines Oxims ließ sich der Nachweis dafür erbringen, daß das zweite O-Atom carbonylartig gebunden ist. B_2 ließ sich mit Natrium in Amylalkohol zu einem Diol reduzieren, das durch ein Diacetylderivat charakterisiert wurde. Durch Reduktion nach *Clemmensen* gelangte man, ähnlich wie *Drake* und *Jacobsen* beim Cerin[2], zu einem Kohlenwasserstoff, der allerdings nicht in kristallisierter Form erhalten werden konnte. B_2 gibt bei der Hydrierung ein Diol, das identisch ist mit dem

---

[1] *L. Schmid* und *H. Czerny*, Scient. Pharmaceut. **21**, 258 (1953).

[2] *N. L. Drake* und *R. P. Jacobsen*, J. Amer. Chem. Soc. **57**, 1573 (1935).

bei der Reduktion mit Natrium und Amylalkohol erhaltenen. In dem Molekül ist also wahrscheinlich keine exocyclische Doppelbindung vorhanden.

Die *Säure I* der wahrscheinlichen Zusammensetzung $C_{30}H_{48}O_3$ ist mit Diazomethan leicht veresterbar; Analyse und Molgewichtsbestimmung des Esters bestätigen die obige Molekülgröße. Der Ester ist gegen Verseifung mit Lauge sehr widerstandsfähig; nach 15stündiger Laugenbehandlung waren nur 9% Säure entstanden, die durch Mischprobe identifiziert wurde. Der Rest war unverseifter Ester, was ebenfalls durch Mischprobe bewiesen wurde. Die schwere Verseifbarkeit läßt annehmen, daß die COOH-Gruppe an ein tertiäres C-Atom gebunden ist. Die Säure I gibt mit Essigsäureanhydrid in Pyridin ein gut kristallisierendes Acetylderivat, das durch Verseifen die Säure unverändert zurückgibt.

Säure I gibt mit Tetranitromethan starke Gelbfärbung. Der nächste Schritt galt somit der Ermittlung der Zahl der Doppelbindungen. Sowohl die Säure wie ihr Methylester nahmen bei der Hydrierung mit Palladium 1 Mol Wasserstoff auf; damit war die Hydrierung zum Stillstand gekommen. Das Hydrierungsprodukt zeigt mit Tetranitromethan noch deutliche Gelbfärbung, was auf das Vorhandensein einer zweiten Doppelbindung hinweist.

Bei der Ozonidspaltung von Säure I entsteht in 81%iger Ausbeute Aceton, das als 2,4-Dinitrophenylhydrazon gefaßt wurde. Damit ist die Anwesenheit einer Isopropylidengruppe in einer Seitenkette sichergestellt. Die hydrierte Säure gibt bei der Ozonidspaltung keine flüchtigen Bestandteile.

Zur Ermittlung des Charakters der OH-Gruppe wurde Säure I mit CrO_3 oxydiert. Da hierbei kein einheitliches Oxydationsprodukt zu isolieren war, oxydierte man die hydrierte Säure. Dabei entstand in guter Ausbeute eine Ketoverbindung, die ein Oxim gab.

Bei den Versuchen, durch HCl oder Ameisensäure einen Ringschluß herbeizuführen, erhielt man das Ausgangsmaterial unverändert zurück.

Schließlich sei noch das Verhalten der Säure I gegenüber Lithiumaluminiumhydrid erwähnt. Dabei zeigte sich, daß neben einer neutralen Substanz in etwa gleicher Menge eine Säure entstanden ist. Bei letzterer handelt es sich um die Dihydrosäure I, wie durch Mischprobe bewiesen wurde. Die neutrale Substanz ist ein Diol; in ihm sind noch beide Doppelbindungen enthalten, da es unter H_2-Aufnahme ein Dihydrodiol gibt, welches mit Tetranitromethan noch Gelbfärbung zeigt. Das Dihydrodiol konnte auch in recht guter Ausbeute durch LAH-Reduktion der Dihydrosäure I gewonnen werden. Die Identität ließ sich durch Mischprobe bestätigen. Der Reduktionsverlauf läßt an die Möglichkeit denken, daß eine Doppelbindung und die COOH-Gruppe vielleicht in Konjugation zueinander stehen.

Säure II. Weder sie noch ihr Methylester ließen sich mit Essigsäureanhydrid acetylieren. Ester und Säure geben auch keine Reaktion mit Carbonylreagenzien. In allen Fällen wird unverändertes Ausgangsmaterial zurückgewonnen. Die schwere Verseifbarkeit des Methylesters läßt vermuten, daß die COOH-Gruppe an ein tertiäres C-Atom gebunden ist. Nach 15stündigem Kochen mit 0,5 n alkohol. KOH sind nur 12% Ester verseift. Die Säure färbt sich mit Tetranitromethan stark gelb. Bei der Hydrierung mit Pd wird bei Raumtemperatur 1 Mol Wasserstoff aufgenommen. Die Dihydrosäure zeigt aber mit Tetranitromethan noch immer deutliche Gelbfärbung, so daß mindestens noch eine Doppelbindung vorhanden ist. Der Versuch, die Dihydrosäure mit CrO_3 zu oxydieren, gab keine Auskunft über die Funktion des dritten O-Atoms, da die Säure unverändert zurückgewonnen wurde.

Experimenteller Teil.

Acetylderivat von B_2: 150 mg B_2, 1,5 ml Pyridin und 1,5 ml Essigsäureanhydrid wurden 90 Min. am Wasserbad erwärmt. Nach üblicher Aufarbeitung 135 mg farbloser Nadeln, die nach Umkristallisieren aus Alkohol bei 95,5° schmelzen. $[\alpha]_D^{18} = +75{,}2°$ ($c = 0{,}279$), $+76°$ ($c = 0{,}379$) in Chloroform.

$C_{32}H_{48}O_3$. Ber. C 79,95, H 10,07, $COCH_3$ 8,95.
Gef. C 79,75, H 10,17, $COCH_3$ 9,24, 9,42.

Oxim von B_2: 60 mg B_2, 20 mg Hydroxylaminchlorhydrat und 20 mg K-Acetat in 6 ml Alkohol 3 Stdn. zum Sieden erhitzt. Farblose Nadeln aus Alkohol. Schmp. 87 bis 89°. Ausbeute 45 mg.

Diol aus B_2: Zu 250 mg B_2 in 15 ml Amylalkohol werden in der Wärme innerhalb 15 Min. 400 mg Natrium gegeben. Nach Abdampfen des Amylalkohols im Vak. wurde der Rückstand mit Äther behandelt und der Ätherrückstand aus Alkohol umgelöst. 220 mg farblose Nadeln. Schmp. 227 bis 230°, unverändert auch nach Hochvak.-Sublimation.

Diacetat des Diols aus B_2: 100 mg Diol in Benzollösung mit Essigsäureanhydrid 90 Min. am Wasserbad erhitzen und dann im Vak. zur Trockene bringen. Zurückbleibendes Öl kristallisiert beim Verreiben mit Methanol in farblosen Nadeln. Aus Alkohol Schmp. 107 bis 108°.

$C_{34}H_{52}O_4 \cdot H_2O$. Ber. C 75,23, H 10,03, $COCH_3$ 15,86.
Gef. C 75,91, H 9,80, $COCH_3$ 16,24, 16,44.

Hydrierung von B_2: 103,6 mg B_2 in 5 ml Eisessig verbrauchen bei Gegenwart von 15 mg Pd 5,70 ml H_2. Ber. für 1 Mol 5,61 ml. Ausbeute 96 mg farbloser Nadeln vom Schmp. 227 bis 230°. Mischprobe mit dem Diol aus der Na-Amylalkohol-Reduktion 227 bis 230°.

Reduktion von B_2 nach Clemmensen: Zu 15 g amalgamiertem Zink werden 400 mg B_2, gelöst in 50 ml Eisessig und 10 ml Xylol (zur Aufnahme des während der Reaktion entstehenden Kohlenwasserstoffes), gegeben. Das Ganze wird unter Schütteln in der Hitze mit 10 ml konz. Salzsäure versetzt. In Abständen von je 90 Min. gibt man 3mal je weitere 10 ml Säure zu. Nach Verdampfen der Lösungsmittel im Vak. behandelt man den Rückstand mit Äther und verdampft diesen. Der ölige Ätherrückstand läßt sich

weder durch Lösungsmittel noch durch Chromatographieren oder Hochvak.-Destillation zur Kristallisation bringen. Das durch wiederholte Destillation bei 0,001 mm und 125 bis 135° Badtemp. gereinigte Öl ist in Wasser und Methanol unlöslich, gut löslich in Äther, Petroläther, Chloroform und Benzol.

$C_{30}H_{48}$. Ber. C 88,16, H 11,84. Gef. C 87,76, H 11,54.

Methylester der Säure I: In üblicher Weise mit ätherischer Diazomethanlösung bereitet. Nadeln aus Methanol vom Schmp. 119 bis 120°. Unlöslich in Wasser, leicht löslich in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln. Bei 0,001 mm und 150 bis 160° Badtemp. unzersetzt sublimierbar. $[\alpha]_D^{24,5}$ = = + 62,2° (c = 0,305), + 61,7° (c = 0,583) in Chloroform.

$C_{31}H_{50}O_3$. Ber. C 79,10, H 10,71, OCH_3 6,59.
Gef. C 78,76, H 10,62, OCH_3 6,71, 6,57.

Acetylderivat der Säure I: 2,00 g Säure in 5 ml Pyridin mit Essigsäureanhydrid erwärmen. Farblose Nadeln aus Alkohol vom Schmp. 223 bis 224°. Ausbeute 1,98 g. $[\alpha]_D^{24,5}$ = + 71,8° (c=0,292), + 71,6° (c = 0,809) Chloroform.

$C_{32}H_{50}O_4$. Ber. C 77,06, H 10,11, $COCH_3$ 8,63.
Gef. C 76,65, H 10,01, $COCH_3$ 9,03, 8,79.

Hydrierung der Säure I: 1,095 g Säure verbrauchen in 50 ml Eisessig mit 0,103 g Pd in 9,5 Stdn. 61,1 ml H_2 (16°, 769 mm). Berechnet für 1 Doppelbindung 57,1 ml. Aus Alkohol 0,98 g Nadeln vom Schmp. 263 bis 265°. $[\alpha]_D^{24,5}$ = + 57,0° (c = 0,298), + 57,3° (c = 0,384) in Chloroform.

$C_{30}H_{50}O_3$. Ber. Äquivalentgewicht 458,7. Gef. 454,2, 462,6, 460,0.

UV-Absorptionsspektrum:

mμ	E	log ε	mμ	E	log ε
220	1,90	3,307	245	0,705	2,876
225	1,23	3,107	246	0,660	2,848
230	0,770	2,915	248	0,530	2,752
235	0,682	2,862	250	0,465	2,696
240	0,640	2,834	255	0,365	2,590
241	0,660	2,848	260	0,075	1,903
242	0,690	2,867	265	0,018	1,283

Methylester der hydrierten Säure I:

a) Mit ätherischer Diazomethanlösung. Kristalle aus Methanol. Schmp. 110 bis 111,5°.

b) 1,152 g Methylester der Säure I, in 80 ml Eisessig gelöst, nehmen bei Anwesenheit von 0,105 g Pd 58,5 ml (16°, 758 mm) H_2 in 6 Stdn. auf. Schmp. 110 bis 111,5°.

$C_{31}H_{52}O_3$. Ber. OCH_3 6,56. Gef. OCH_3 6,48, 6,63.

Ozonidspaltung der Säure I: Durch eine Lösung von 870 mg Säure I in 30 ml Eisessig werden zirka 3% ozonhaltiger Sauerstoff geleitet und dann die Lösung der Wasserdampfdestillation unterworfen. In der Vorlage, die 2,4-Dinitrophenylhydrazin-hydrochlorid enthält, scheiden sich gelbrote Kristalle ab. Diese werden in Benzol gelöst, durch Al_2O_3 filtriert und der

Abdampfrückstand aus Alkohol umgelöst. Schmp. 126 bis 127°. Mischprobe mit Aceton-2,4-Dinitrophenylhydrazon 126 bis 127°. Ausbeute 370 mg.

Dihydroketosäure I: 600 mg Dihydrosäure I, gelöst in Eisessig, versetzte man unter Rühren bei Raumtemp. portionsweise mit einer Lösung von 160 mg CrO_3 in 80 ml Eisessig und 5 ml Wasser. Nach 2 Stdn. wurde überschüssige Chromsäure durch Methanol reduziert und die Lösung im Vak. eingeengt. Nadeln aus Alkohol vom Schmp. 233 bis 235°.

$C_{30}H_{48}O_3$. Ber. Äquivalentgewicht 456,68. Gef. 458,2, 457,9.

UV-Absorptionsspektrum der Dihydroketosäure I:

mμ	E	log ε	mμ	E	log ε
220	1,47	3,301	248	0,703	2,980
225	0,905	3,090	250	0,700	2,978
230	0,660	2,963	255	0,660	2,963
233	0,630	2,933	260	0,445	2,791
234	0,640	2,939	265	0,342	2,667
235	0,650	2,946	270	0,235	2,504
240	0,688	2,970	275	0,143	2,289
243	0,755	3,011	280	0,085	2,063
245	0,775	3,023	285	0,050	1,832

Oxim der Dihydroketosäure I: 150 mg Säure, 70 mg Hydroxylaminchlorhydrat und 10 mg K-Acetat werden in 25 ml Alkohol 5 Stdn. zum Sieden erhitzt. Farblose Blättchen aus Alkohol. Schmp. 206 bis 207°. Ausbeute 100 mg.

$C_{30}H_{49}O_3N$. Ber. C 76,38, H 10,47, N 2,97. Gef. C 76,08, H 10,38, N 3,21.

Diol aus Säure I: 1,14 g Säure wurden aus einer Soxhlethülse durch Einwirkung von Äther langsam zu 0,20 g $LiAlH_4$ in 75 ml Äther zutreten gelassen, wobei der Äther 12 Stdn. in gelindem Sieden gehalten wurde. Überschüssiges LAH mit Essigester zerstören. Die Ätherlösung wird auf Eis gegossen und mit verd. H_2SO_4 angesäuert. Zur Abtrennung saurer Anteile wurde die Ätherlösung mit Lauge durchgeschüttelt. Die alkalische Lösung gibt nach dem Ansäuern 0,39 g Säure, die nach Umlösen aus Alkohol zwischen 262 und 265° schmilzt. Mischprobe 262 bis 265°.

Der Abdampfrückstand des Äthers kristallisiert aus Alkohol in Nadeln und schmilzt bei 189 bis 190,5°. Das Diol ist bei 0,001 mm und 140 bis 150° Badtemp. unzersetzt flüchtig.

$C_{30}H_{50}O_2$. Ber. C 81,39, H 11,38. Gef. C 81,49, H 11,49.

UV-Absorptionsspektrum des Diols: 1,19 mg Diol in 5 ml Alkohol, $c = 0{,}000542$.

mμ	E	log ε	mμ	E	log ε
220	1,24	3,359	250	0,410	2,879
225	0,770	3,152	255	0,355	2,816
230	0,550	3,006	260	0,055	2,006
235	0,560	3,014	265	0,010	1,266
240	0,540	2,998	270	0,005	0,965
245	0,620	3,048			

Diol aus der Dihydrosäure I:

a) 64,4 mg Diol aus der Säure I, gelöst in 30 ml Eisessig, verbrauchten (Pd) in 4,5 Stdn. 3,65 ml H_2; ber. für 1 Mol 3,46 ml. Nadeln aus Alkohol vom Schmp. 199 bis 201°.

b) 100 mg Dihydrosäure I wurden der oben beschriebenen LAH-Behandlung und Aufarbeitung unterworfen. Kristalle aus Alkohol. Schmp. und Mischschmp. 199 bis 201°.

Methylester der Säure II: Aus Säure II mit ätherischer Diazomethanlösung. Nadeln aus Methanol vom Schmp. 113 bis 114°.

$C_{31}H_{50}O_3$. Ber. OCH_3 6,59. Gef. OCH_3 6,55, 6,60.

Dihydrosäure II: 262 mg Säure II, gelöst in 25 ml Eisessig, verbrauchen in Gegenwart von 24 mg Pd 13,9 ml H_2. Ber. für 1 Mol 13,6 ml. Aus Alkohol farblose Nadeln vom Schmp. 229 bis 230°.

$C_{30}H_{50}O_3$. Ber. Äquivalentgewicht 458,7. Gef. 460,1, 475,5.

Die Mikroelementaranalysen wurden von Herrn Dr. *G. Kainz* im Mikrolaboratorium des II. Chemischen Institutes ausgeführt.

Bemerkung zum Mechanismus der Diazotierung. II[1].

(Kurze Mitteilung.)

Von

E. Abel*.

(Eingelangt am 16. Oktober 1954.)

Vor kurzem habe ich ein Kriterium angegeben, wonach auf experimentelle Weise eine Entscheidung getroffen werden könnte zwischen den beiden in Diskussion befindlichen Mechanismen des Diazotierungsvorganges, die, soweit sie zweiter Ordnung in bezug auf HNO_2 sind, sich vor allem in dem Wege unterscheiden, der der Salpetersäure bei ihrem Eintritt in das Reaktionsgeschehen zugeordnet wird; das nachfolgende Schema symbolisiert die beiden Auffassungen[2]:

$$2\,HNO_2 \begin{cases} \rightarrow NO_2 + NO + H_2O, & \text{(A)} \\ \rightarrow N_2O_3 + H_2O; & \text{(B)} \end{cases}$$

gemeinsam ist beiden Mechanismen, daß die durch dieselben zum Ausdruck gelangende Kinetik unter gewissen Versuchsbedingungen zu dem Ansatz entartet:

$$\frac{d\,(XN_2^+)}{dt} = k_1\,[HNO_2]^2,$$

* 63, Hamilton Terrace, London, N. W. 8.

[1] Als I gelte die vor kurzem erschienene Mitteilung [Mh. Chem. **85**, 1169 (1954)] gleichen Titels.

[2] Bezüglich der Literatur vgl. I. Siehe ferner *H. Schmid*, Mh. Chem. **85**, 424 (1954). — *R. H. Sahasrabudhey*, *R. Singh* und *Vasundhara*, J. Ind. Chem. Soc. **31**, 69 (1954).

unabhängig von X, ein Ansatz, der jeden der beiden genannten Wege deckt.

Für k_1 fanden *H. Schmid* und *A. Woppmann*[3]

$$(k_1)_{\text{Mittel}} = 55\ ((\text{Mol/l})^{-1}; \text{min}^{-1}; 0°\ \text{C}).$$

Im Umfang der solcherart entarteten Kinetik wird die Diazotierung geschwindigkeitsgemäß zu einem unspezifischen Vorgang, und es liegt nahe, Umschau zu halten, ob es nicht anderweitige Reaktionen gibt, deren geschwindigkeitbestimmende Stufe sich in der Umsetzung

$$2\ HNO_2 \rightarrow$$

erschöpft.

Dies ist nun in der Tat der Fall. Vor nahezu dreißig Jahren haben *W. Reinders* und *S. I. Vles*[4] die Geschwindigkeit der Oxydation von Nitrit durch Sauerstoff zu Nitrat, das ist, wie sich herausstellte, die der Oxydation von Salpetrigsäure durch Sauerstoff zu Salpetersäure, mit großer Genauigkeit gemessen und diese proportional der zweiten Potenz der Salpetrigsäurekonzentration gefunden:

$$-\frac{d\,(HNO_2)}{dt} = k_2\,[HNO_2]^2;$$

[3] Mh. Chem. **83**, 346 (1952).

[4] Rec. trav. chim. Pays-Bas **44**, 1 (1925). — Siehe auch *E. Abel*, Mh. Chem. **80**, 771 (1949).

[5] Legt man der Autoxydation von HNO_2 jenen Mechanismus zugrunde, den ich kürzlich für Oxydation durch O_2 entwickelt habe [Mh. Chem. **85**, 722 (1954)], so dürften sich folgende Reaktionslinien zur genannten Bruttoreaktion vereinigen:

$$3\ (2\ HNO_2 \rightarrow^{*} NO_2 + NO + H_2O)$$

$$O_2 + NO \rightarrow \bar{O} \cdot O \cdot NO^+$$

$$\bar{O} \cdot O \cdot NO^+ + NO \rightarrow 2\ NO^+ + 2\ O^-$$

$$2\ (O^- + H^+ \rightarrow OH)$$

$$2\ (NO^+ + OH^- \rightarrow HNO_2)$$

$$NO + OH \rightarrow NO \cdot OH$$

$$NO \cdot OH + OH \rightarrow NO_2 + H_2O$$

$$2\ (2\ NO_2 \rightarrow N_2O_4)$$

$$2\ (N_2O_4 \rightarrow NO^+ + NO_3^-)$$

$$2\ (NO^+ + OH^- \rightarrow HNO_2)$$

$$4\ (H_2O \rightarrow H^+ + OH^-)$$

$$O_2 + 2\ HNO_2 \rightarrow 2\ NO_3^- + 2\ H^+.$$

* Die Pfeile bedeuten Reaktionsrichtung ohne Rücksichtnahme auf fallweise Gleichgewichtseinstellung.

$$k_2 = 7{,}0\ ((\text{Mol/l})^{-1}; \text{min}^{-1}; 25^\circ\text{ C});$$

der Temperaturkoeffizient (per 10°) wurde zu 1,8 ermittelt, so daß, behufs Vergleiches auf 0° C umgerechnet,

$$(k_2)_{0^\circ} = \frac{7{,}0}{4{,}3} = 1{,}6.$$

Dieser Zahlenwert ist von dem von k_1 ($\doteq 55$) so sehr verschieden, daß der Wirkungsweise der Salpetrigsäure bei den beiden in Rede stehenden Umsetzungen nicht die gleiche Salpetrigsäurereaktion zugeschrieben werden kann.

Da es nun im Hinblick auf die leichte Oxydierbarkeit von NO sehr naheliegend ist, daß es der Schritt (A) und nicht der Schritt (B) ist, über den die HNO_2-Oxydation verläuft[5], wie dies auch von *Reinders* und *Vles* angenommen wird, *so muß dem Diazotierungsvorgang der Schritt (B) zugeordnet werden.*

Die Entscheidung fällt mithin zugunsten desjenigen Mechanismus, der von *E. D. Hughes, C. K. Ingold* und *J. H. Ridd* und von *H. Schmid* und Mitarbeitern entwickelt worden ist.

Zur Kenntnis der Elektrophorese.

1., kurze Mitteilung: Apparative Schwierigkeiten und Fehlerquellen der Papierelektrophorese. Trennung von organischen Säuren.

Von

H. Berbalk.

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Wien.

(Eingelangt am 17. November 1954.)

In neuester Zeit hat die von *Th. Wieland* und *E. Fischer*[1] entwickelte Papierelektrophorese (PE) als Modifikation der seit langem bekannten Elektrophorese allgemeine Beachtung als selbständiges Verfahren sowie als wertvolle Ergänzung der Papierchromatographie gefunden. Die PE benützt die Wanderung geladener Teilchen im elektrischen Potentialfeld zur Auftrennung und Analyse von Substanzgemischen, wobei Filterpapier als Stabilisator der erreichten Endlage der Stoffe Verwendung findet.

Daß die PE trotz großer Vorteile bisher nur auf relativ wenigen Gebieten eine vorherrschende Stellung gewinnen konnte, ist vor allem auf apparative Unzulänglichkeiten und die oftmals falschen Vorstellungen über ihre Grundlagen zurückzuführen.

---

[1] *Th. Wieland* und *E. Fischer*, Naturwiss. **35**, 29 (1948).

In dem Bestreben, die PE auf alle dissoziierenden oder geladenen Substanzen allgemein anwendbar zu machen, haben wir zu Beginn unserer Arbeiten, welche den Gegenstand mehrerer folgender Mitteilungen bilden werden, jene Bedingungen untersucht, die zur Durchführung exakter elektrophoretischer Messungen und Analysen notwendig sind. Auf Grund verschiedener Versuchsreihen haben sich folgende Punkte als, apparativ und methodisch gesehen, wichtig erwiesen:

1. *Temperatur.* Zum Erhalt reproduzierbarer Werte ist während der gesamten Versuchsdauer Temperaturkonstanz notwendig. Die Gefahr einer Erwärmung der Papierstreifen ist besonders bei Verwendung höherer Spannungen oder besser leitender Grundlösungen sehr groß.

Nur bei geringfügiger Erwärmung genügt das Einstellen der Anlage in einen Thermostaten bzw. Kühlschrank[2]. Die Verwendung organischer Medien als Einbettungs- und Kühlflüssigkeiten[3, 4] führt durch Lösung zu zahlreichen unerwünschten Nebenerscheinungen. Eine gleichmäßige, gute Kühlung läßt sich erreichen, wenn der Papierstreifen direkt an der Fläche eines Kühlers anliegt[5].

Unsere Versuche zeigen durchwegs einen Anstieg der Stoffbeweglichkeit bei höherer Temperatur.

2. *Streifenfeuchtigkeit.* Unabhängig von dem absoluten Benetzungsgrad des Streifens bedeutet jeder Feuchtigkeitsunterschied in der Nähe der aufgetragenen Substanz eine weitere Geschwindigkeitskomponente, da sich der Stoff — zusätzlich zur Elektrophorese — mit der in der Richtung des Feuchtigkeitsgradienten wandernden Grundlösung bewegt. Die Wanderungsweite ergibt sich dann als Resultante beider Bewegungen, der untersuchte Stoff folgt nur teilweise der Richtung der elektrischen Feldlinien und kann unter Umständen an einer der elektrophoretischen Bewegung direkt konträren Stelle aufgefunden werden.

Ein durch ungleichmäßiges Befeuchten erzeugter Unterschied kann durch ungeeignete Apparaturen noch erheblich verstärkt werden. Trockene Stellen sind durch erhöhten elektrischen Widerstand ausgezeichnet; wird die hier verstärkt auftretende *Joule*sche Wärme nicht abgeführt, so vermehrt sie den Feuchtigkeitsunterschied noch durch erhöhte Verdampfung usw. Wenn z. B. *R. Weber*[6] schon bei Versuchen mit Wechselstrom von Wanderungen über einige Zentimeter berichtet, so ist dies keineswegs zu verwundern, da die Verdunstung weder durch Kühlung noch durch direktes Auflegen einer Deckplatte verhindert wird. Wenn er weiter erwähnt, daß bei mehrstündiger Versuchsdauer gelegentliches

---

[2] *W. Boguth*, Naturwiss. **40**, 22 (1953).
[3] *H. Michl*, Mh. Chem. **82**, 489 (1951).
[4] *H. Cremer* und *A. Tiselius*, Biochem. Z. **320**, 273 (1950).
[5] *H. Michl*, Mh. Chem. **83**, 737 (1952).
[6] *R. Weber*, Helv. Chim. Acta **34**, 2031 (1951).

neues Besprühen des Streifens mit Grundlösung notwendig wurde, so kann man eine Reproduzierbarkeit derartiger Messungen nicht erwarten.

Unsere Versuche ergaben unter diesen Bedingungen Streuungen, die für eine analytische Methode völlig untragbar sind.

Es ist daher notwendig, durch geeignete Vorrichtungen während der gesamten Versuchsdauer eine gleichmäßige Feuchtigkeit auf dem ganzen Streifen zu erzielen und zu erhalten. Man besprüht zu diesem Zwecke das Papier sehr gleichmäßig mit der Grundlösung und preßt oberflächlich mit Filterpapier ab. Geringe Feuchtigkeitsunterschiede zu Beginn sind zu vernachlässigen, wenn man vermeidet, daß — wie oben beschrieben — die Stromwärme diese Unterschiede übermäßig vergrößert. Das gelingt durch Kühlung (Punkt 1) nur teilweise. Die Verdunstung läßt sich aber unterdrücken, wenn man von vornherein in einer dampfgesättigten Kammer arbeitet[1, 7, 8, 9] oder den Streifen zwischen zwei anliegenden Glas- oder Kunststoffplatten auflegt. Die Nachteile der Kammerapparatur liegen zunächst darin, daß sie eine gute Kühlung des frei hängenden Streifens unmöglich machen; das einseitige Aufliegen des Streifens auf einer Kühlfläche verhindert nämlich durch ständige Kondensation des Dampfes auf dem Papier eine Stabilisierung der Substanzverteilung. Die zweite Anordnung ist daher vorzuziehen; bei höhermolekularen Substanzen ist allerdings im Zweifelsfalle zu überprüfen, inwieweit die aufliegende Deckplatte eine zusätzliche Adsorption hervorruft.

3. *Diffusion.* Während der Konzentrationsgradient zwischen Substanz und Grundmedium eine nicht zu ändernde Größe darstellt, ist die vorhandene Menge an Grundlösung — als Träger der Diffusion — für deren Ausmaß bestimmend. Mit steigendem Benetzungsgrad wird die lagestabilisierende Wirkung des Filterpapiers überwunden, die Diffusion nimmt zu. (In der oben erwähnten Kammerapparatur erreicht durch die ständige Sättigung des Papiers der Benetzungsgrad sein Maximum.) Die Diffusion kann jedoch weitgehend zurückgedrängt werden, wenn man den Benetzungsgrad von Beginn an möglichst gering wählt. Da die Diffusion zeitabhängig ist, kann sie bei Verkürzung der Elektrophoresezeit durch Anlegen entsprechend hoher Spannungen sehr klein gehalten werden. Die meisten heute verwendeten Anlagen arbeiten mit einem Potentialgefälle von nur 4 bis 8 V/cm; zu einer Eiweißanalyse sind daher Laufzeiten von 10 bis 30 Stdn. erforderlich.

Die Diffusion ist naturgemäß bei derartig langer Versuchsdauer sehr

[7] *E. Durrum*, J. Amer. Chem. Soc. **72**, 2943 (1950).

[8] *W. Grassmann, K. Hannig* und *M. Knedel*, Dtsch. med. Wschr. **76**, 333 (1951).

[9] *N. Kravchenko, O. Samarina* und *M. Kritsman*, Biokhimiya **18**, 34 (1953).

störend und führt zu außerordentlicher Verbreiterung der Substanzstreifen, unter Umständen sogar zu einem Absinken des Konzentrationsmaximums unter die Nachweisgrenze. Besonders für geringe Substanzmengen sind derartige Laufzeiten untragbar.

H. Michl[3] konnte erstmalig durch ausreichende Kühlung der Streifen zu höheren Spannungen (50 V/cm) übergehen und so die Analysenzeiten auf 20 bis 60 Min. verkürzen. Wir haben mit Vorteil bereits Spannungsgefälle bis zu 200 V/cm angewandt. Versuchszeiten, die über 30 Min. hinausgehen, sind unter diesen Bedingungen kaum mehr anzutreffen. Eine gute Kühlung (Punkt 1) ist hier natürlich von besonderer Bedeutung.

4. *Konstanz der Zusammensetzung der Grundlösung.* Bei dem Grundmedium, das zum Tränken des Papiers benutzt wird, handelt es sich durchwegs um eine dissoziierende Substanz, daher ist auch hier eine elektrophoretische Bewegung der Ionen nicht zu vermeiden. Es zeigt sich das Bild einer gewöhnlichen Elektrolyse, die durch das Papier stabilisiert wird: im Fall einer Salzlösung als Grundmedium wird die Kathode als Entladungsort der Kationen von einer basischen Zone umgeben, die Anode analog von einem sauren Bereich. Beide Zonen werden während der Elektrophorese immer größer und beeinflussen früher oder später die Wanderung sehr empfindlich; bei ungünstiger apparativer Anordnung und langer Versuchsdauer erreichen sie sich schließlich. Der Effekt wird zwar durch Verwendung schlecht dissoziierender Substanzen (organische Säuren und Basen) kleiner, der pH-Gradient bleibt aber bestehen und führt zu schwer reproduzierbaren Wanderungsweiten. Außerdem verfälschen diese Zonen durch ihren gegenüber dem restlichen Streifen veränderten Widerstand die genaue Messung des Spannungsabfalles pro Zentimeter.

Versuchsanordnungen, bei denen die Elektroden direkt am Papier aufliegen[10], sind vollkommen abzulehnen, aber auch ein direktes Eintauchen des Papiers in den Elektrodenraum ist (besonders bei kleinen Elektrodengefäßen) kein sicheres Gegenmittel. Der Effekt läßt sich aber völlig ausschalten, wenn man die Streifenenden in Schalen eintauchen läßt, die mit den zum Tränken benützten Grundmedium gefüllt sind, und erst diese über diaphragmenverschlossene Heber mit den eigentlichen Elektrodengefäßen verbindet[5, 6].

5. *Lösungseinwanderung.* Diese zuletzt beschriebene Anordnung birgt aber eine weitere Fehlermöglichkeit in sich. Da der Papierstreifen mit beiden Enden in die Lösung eintaucht, ergibt sich ein von diesen Punkten aus abfallender Feuchtigkeitsgradient, der eine Einwanderung der Lösung in das Papier bewirkt. Die Wanderung des Grundmediums

---

[10] *H. Strain* und *J. Sullivan*, Analyt. Chemistry **23**, 816 (1951).

wirkt als zusätzliche Geschwindigkeitskomponente, die auf der einen Seite des Elektropherogramms verstärkend, auf der anderen abschwächend auf die Elektromigration wirkt. Da sich diese Größe addiert, sind auch die Wanderungsrelationen zwischen verschiedenen Substanzen verändert. Für genaue Messungen muß daher an mehreren Punkten des Pherogramms eine elektrisch nicht wandernde Substanz (z. B. Fructose bei saurem Medium, jedoch nicht bei Boratpuffer) aufgetragen werden, um die Komponente der Lösungswanderung zu ermitteln. Die Einwanderung ist besonders stark, wenn die Randgefäße in der Höhe des Streifens stehen; sie wird überdies ungleichmäßig, wenn die Flüssigkeitsspiegel in den beiden Gefäßen verschiedene Höhe zeigen.

Der Effekt läßt sich weitgehend ausschalten, wenn man die Entfernung zwischen Lösung und eigentlicher Meßstrecke so groß wählt, als mit Rücksicht auf den dadurch bedingten Spannungsabfall noch tolerierbar ist. Durch senkrechte Führung dieser Verbindungsstreifen läßt sich außerdem die Schwerkraft zur Verminderung der Flüssigkeitswanderung ausnützen.

6. *Endosmose.* Unter Endosmose versteht man die Wanderung einer Flüssigkeit im elektrischen Feld als Folge eines Potentialunterschiedes, der sich zwischen ihr und einer fixierten festen Phase einstellt. Obwohl in zahlreichen Veröffentlichungen die verschiedensten Erscheinungen, Störungen und Abweichungen als „Endosmotischer Effekt" beschrieben werden, ist sowohl aus theoretischen Erwägungen wie auch nach unseren experimentellen Ergebnissen eine meßbare Endosmose bei der Elektrophorese mit großer Wahrscheinlichkeit auszuschließen.

Verwendete Apparatur. Die angefeuchteten Filterpapierstreifen liegen zwischen zwei Glasplatten auf und werden durch Kühlung während der gesamten Versuchsdauer auf konstanter Temperatur gehalten. Die Kühlung erfolgt über eine Metallwanne, die mit Gummidichtungen an der unteren Glasplatte anliegt. Das Anpressen erfolgt durch das Durchsaugen des Kühlwassers. Im Gegensatz zu *H. Michl*[5] ist bei den angewandten hohen Spannungen ein geschlossener Metallkühler mit Lackabdeckung gegen den leitenden Papierstreifen nicht mehr möglich[11].

Die Verbindung zwischen dem Meßstreifen und den Lösungsgefäßen erfolgt durch getränktes Filterpapier, das zwischen zwei Glasplatten von dem waagrecht liegenden Meßtisch senkrecht nach unten geführt wird.

An den Enden der zur Wanderungsmessung benützten Papierfläche legt man flache Graphitstäbe unter das feuchte Papier (zur Vermeidung von Verdunstung müssen diese Stellen durch gesonderte Glasplättchen

---

[11] Herrn Dr. *H. Michl* sind wir für wertvolle Ratschläge zu Beginn unserer Arbeiten zu besonderem Dank verpflichtet.

oder mit einer angefeuchteten Cellophanmembrane überdeckt werden). Diese Stäbe bewirken eine Homogenisierung des elektrischen Feldes und können gleichzeitig durch Anschluß an ein Hochspannungsvoltmeter als Meßsonden benützt werden. Eine Skizze der verwendeten Apparatur folgt in der nächsten Mitteilung.

Wenn man die hier erörterten Fehlerquellen so weit als möglich ausschaltet, lassen sich Meßergebnisse erhalten, die keine größere Streuung zeigen, als die der Papierchromatographie.

Wir haben, auf die obigen Überlegungen aufbauend, versucht, zunächst Carbonsäuren, Sulfosäuren und stark saure Phenole zu trennen. Aus Gründen, die in der folgenden Mitteilung[12] erörtert werden sollen, verwenden wir zu diesem Zweck eine saure Grundlösung. Da die getrennten Säuren bzw. gewanderten Säureanionen am einfachsten mit Hilfe eines Indikators (Nachweis der H-Ionen) am Papier sichtbar gemacht werden, muß die überschüssige Säure der Grundlösung völlig entfernbar sein, so daß zunächst nur eine flüchtige Säure, wie Ameisen- oder Essigsäure, in Frage kommt. Über eine andere Nachweismöglichkeit in einer anderen Grundlösung werden wir gesondert berichten.

Es wurde eine größere Zahl organischer Säuren untersucht, wobei sich, wie von uns erwartet, gezeigt hat, daß die Wanderungsweiten weniger von den Ionenbeweglichkeiten als vom Dissoziationsgrad abhängig sind. Eine genaue Beschreibung der Methodik und die erhaltenen Meßergebnisse nebst ihrer Deutung werden in der folgenden Mitteilung[12] gegeben werden.

[12] *H. Berbalk* und *O. Schier*, Mh. Chem., im Druck.

Herausgeber: Akademie der Wissenschaften, Wien 1, Dr.-Ignaz-Seipel-Platz 2, und Verein Österr. Chemiker, Wien I, Eschenbachgasse 9. – Verlag: Springer-Verlag, Wien I, Mölkerbastei 5. – Für den Inhalt verantwortlich: Prof. Dr. F. Galinovsky, Wien IX, Währinger Straße 38. Druck: Manzsche Buchdruckerei, Wien IX, Lustkandlgasse 52.

Fortsetzung von der II. Umschlagseite Seite

Koberstein, E. Ein Beitrag zur elektronenmikroskopischen Darstellung der Oberflächen kleiner Teilchen 1287

Martin, H. und **W. Strauß.** Molwärme des Chlordioxyds 1261

Ogawa, K., G. Matsumura und **D. Okubo.** Einfluß der Teilchengröße auf das Kornwachstum von Sintermetall 1281

Skrabal, A. Von den irreversiblen und den analytischen Reaktionen 1295

Organische Chemie und Biochemie.

Galinovsky, F. und **H. Nesvadba.** Über eine Umlagerung des Lupinin-p-toluolsulfonsäureesters. Die Konfiguration des Lupinins 1300

Hromatka, O., O. Kraupp und **L. Stentzel.** Über die Synthese neuer Acylpiperazine. I. 1208

Hromatka, O., O. Kraupp und **L. Stentzel.** Über die Synthese neuer Acylpiperazine. II. 1215

Michl, H. Über das Gift des Bothrops jararaca 1240

Michl, H. Über die Zonenelektrophorese von Proteinen bei erhöhten Spannungsgefällen 1251

Schlögl, K. und **H. Fabitschowitz.** Polyamino-Polycarbonsäuren. I. Über ein „Polyphenylalanin" auf Polystyrolbasis 1223

Schmid, L. und **H. Czerny.** Chemische Untersuchung des Polyporus pinicola Fries. (II. Mitt.) 1307

Ziegler, E. und **H. Schredt.** Zur Chemie des 2, 4, 6-Triphenyl-pyranols-(2) 1191

Ziegler, E., H. Schredt und **K. Gitschthaler.** Eine Synthese von Benzofulvenen 1234

Zigeuner, G., K. Voglar und **R. Pitter.** Studien auf dem Gebiet der Harnstoff-Formaldehyd-Kondensation. IX. Mitt. 1196

FILED IN STACKS

Springer-Verlag in Wien I

Handbuch der mikrochemischen Methoden

Herausgegeben von

Friedrich Hecht und **Michael K. Zacherl**

Professor an der Universität Wien — Professor an der Tierärztlichen Hochschule in Wien

In fünf Bänden

Jeder selbständig erscheinende Bandteil bzw. Band ist einzeln käuflich. Bei Verpflichtung zur Abnahme des Gesamtwerkes sowie bei Vorbestellung der einzelnen Teile ermäßigt sich der endgültige Ladenpreis um 20%

Soeben erschien:

Band I / Teil 1

Präparative Mikromethoden in der organischen Chemie. Von Dr. **Hans Lieb**, o. Prof., Vorstand des Medizinisch-chemischen Institutes und Pregl-Laboratoriums der Universität Graz, und Dr. **Wolfgang Schöniger**, Dipl.-Ing., Assistent am selben Institut.

Mikroskopische Methoden. Von Prof. Dr. **Ludwig Kofler** † und Dr. **Adelheid Kofler**, Innsbruck.

Mit 275 Textabbildungen. VI, 236 Seiten. 1954

Bei Subskription auf das Gesamtwerk: Ganzleinen S 228.—, DM 38.—, $ 9.05, sfr. 38.90

Endgültiger Ladenpreis: Ganzleinen S 285.—, DM 47.50, $ 11.30, sfr. 48.60

Demnächst erscheint:

Band II / Teil 1

Radiochemische Methoden der Mikrochemie. Von Priv.-Doz. Dr. **Engelbert Broda**, I. Chemisches Laboratorium der Universität Wien, und Dr. **Thomas Schönfeld**, am selben Institut.

Messung radioaktiver Strahlen in der Mikrochemie. Von Prof. Dr. **Berta Karlik**, Vorstand des Institutes für Radiumforschung der Österreichischen Akademie der Wissenschaften, Wien, Dr. **Traude Bernert**, am selben Institut, und Priv.-Doz. Dr. **Karl Lintner**, Assistent am II. Physikalischen Institut der Universität Wien.

Photographische Methoden in der Radiochemie. Von Dr. **Hanne Lauda**, Institut für Radiumforschung der Österreichischen Akademie der Wissenschaften, Wien.

Mit etwa 90 Textabbildungen. Etwa 330 Seiten. 1955

Bei Vorausbestellung bis zum Erscheinen: Ganzleinen S 388.—, DM 64.80, $ 15.45, sfr. 66.40

Endgültiger Ladenpreis nach Erscheinen: Ganzleinen S 486.—, DM 81.—, $ 19.30, sfr. 83.—

Bei Verpflichtung zur Abnahme des gesamten Handbuches gilt der Vorbestellpreis weiter als Subskriptionspreis

In der Folge werden erscheinen:

Band I, Teil 2: **Biochemische Methoden einschließlich medizinischer Verfahren.** Von *Th. Leipert*, Wien. **Lebensmittelmikrochemische Methoden.** Von *F. Münchberg*, Wien, und *F. Zaribnicky*, Wien.
Band II, Teil 2: **Polarographie.** Von *H. Hohn*, Wien, und *Otilie Schlager*, Wien.
Band III: **Anorganisch-analytische Methoden.** Von *F. Hecht*, Wien.
Band IV: **Organisch-analytische Methoden.** Von *M. K. Zacherl*, Wien.
Band V: **Mikromethoden zur Bestimmung physikalisch-chemischer Konstanten.** Von *Martha Sobotka*, Graz.

Zu beziehen durch jede Buchhandlung

Printed in Austria